

Best Available Copy

# Chemical Abstracts

Published by the  
American Chemical Society

Volume 79

October 1—October 15  
(Abstracts 73367-92602)

1973

CHABA<sub>8</sub>



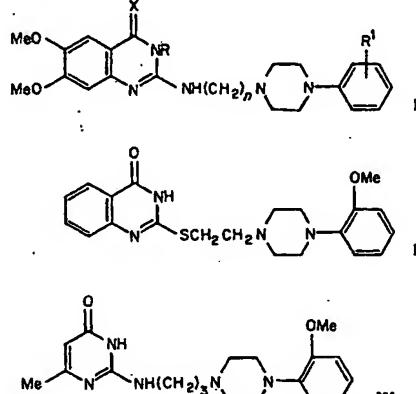
THE OHIO STATE UNIVERSITY  
COLUMBUS, OHIO 43210

THIS PAGE BLANK (USPTO)

L. III  
H, R<sup>1</sup>  
- ino-  
none.  
Ltd.)  
9,960,  
CA 78:  
thesis.

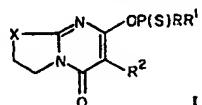
Ac<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, to give 52% I (R = CN, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H). Data are reported for the tranquilizing, inotropic, contraceptive, antiinflammatory, hypotensive, anticoagulant, immunosuppressant, coronary dilator, antihistaminic, antiemetic, antiulcer, and muscle relaxant activities of I.

78841a Basically substituted 4-pyrimidinone derivatives. Amschler, Hermann; Krastinat, Walter (Byk-Gulden Lomberg Chemische Fabrik G.m.b.H.) Ger. Offen. 2,258,561 (Cl. C 07d), 20 Jun 1973, Lux. Appl. 64,387, 02 Dec 1971; 99 pp.



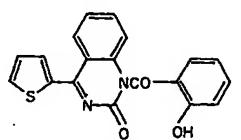
Antihypertensive pyrimidinones such as I (R = H, Ph; R<sup>1</sup> = H, 2-OMe, 3-Me; X = O, S; n = 2-4), II, and III (67 compds.) were prep'd. Thus I (R = Ph, R<sup>1</sup> = 2-OMe, X = O, n = 3) was obtained in 72% yield by treating 2-chloro-3-phenyl-6,7-dimethoxy-4-(3H)quinazolone with 1-(3-aminopropyl)-4-(2-methoxyphenyl)piperazine.

78842b Insecticidal organophosphorus derivatives. Perronet, Jacques; Poitevin, Andre (Roussel-UCLAF) Ger. Offen. 2,245,386 (Cl. C 07d, A 61n), 22 Mar 1973, Fr. Appl. 71 33,434, 16 Sep 1971; 33 pp. The pyrimidinyl thiophosphates I (X =



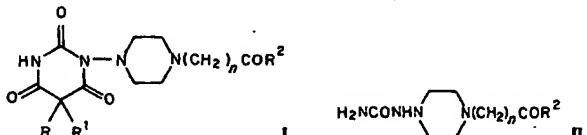
CH<sub>3</sub>, R = OEt, R<sup>1</sup> = OMe, OEt, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt, NHMe, NMe<sub>2</sub>, NHCHMe<sub>2</sub>, R = R<sup>1</sup> = OMe, OCHMe<sub>2</sub>, OPr, OBu, R<sup>2</sup> = H; X = CH<sub>3</sub>, R = R<sup>1</sup> = OEt, R<sup>2</sup> = Br, Me, SET; X = S, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R = R<sup>1</sup> = OMe, OEt, R<sup>2</sup> = H; X = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R = R<sup>1</sup> = OMe, OEt, OCHMe<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H; X = CH<sub>2</sub>S, R = R<sup>1</sup> = OEt, R<sup>2</sup> = H) were prep'd. by treating the pyrimidinol with ClP(S)RR'. I (X = CH<sub>3</sub>, R = R<sup>1</sup> = OEt, OMe, R<sup>2</sup> = H) are insecticidal, e.g. against *Aphis fabae* at 5 γ.

78843c Salicylic derivatives of quinazolinone. Aires, Robert. Fr. Demande 2,146,950 (Cl. A 61k, C 07d), 13 Apr 1973, Appl. 71 27,570, 28 Jul 1971; 9 pp. The quinazolinone deriv.



I was prep'd. by treating the Na deriv. of 4-(2-thienyl)-2-quinazolinone with o-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCl.

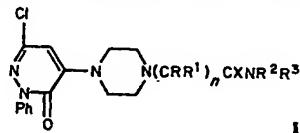
78844d Analgesic and hypotensive N-piperazinobarbituric acids. Furan, Claude; Turin, Michel; Rayaud, Guy; Sergant, Micheline (Delalande S. A.) Fr. Demande 2,152,441 (Cl. A 61K, C 07d), 01 May 1973; Appl. 71 33,237, 15 Sep 1971; 10 pp.



The barbituric acids (I; R = H, Et; R<sup>1</sup> = H, Ph, Me; R<sup>2</sup> = pyrrolidinyl, Me<sub>2</sub>CHNH, morpholino, Me<sub>2</sub>N; n = 1; n = 0, R<sup>2</sup> = cyclohexyloxy), were prep'd. by cycloaddn. of II with EtO<sub>2</sub>CCRR'CO<sub>2</sub>Et. Thus, 243 g KNCO was treated with 382 g 1-amino-4-[(pyrrolidinylcarbonyl)methyl]piperazine in aq. HOAc to give 65% II (R<sup>2</sup> = pyrrolidinyl) (III). III was treated with (EtO<sub>2</sub>C)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> to give 62% I (R = R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = pyrrolidinyl). I at 100 mg/kg gave 50-70% analgesia against i.p. HOAc in rats and at 0.5-2 mg/kg i.v. gave 25-50% redn. in arterial pressure.

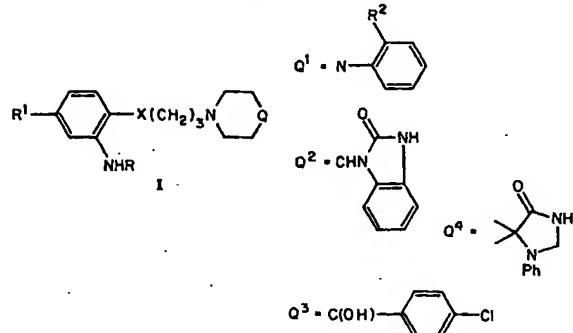
78845e N'-Substituted-N-(2-phenyl-3-pyridazin-4-yl)piperazines. Ferlux. Fr. Demande 2,150,590 (Cl. A 61k, C 07d), 18 May 1973, Appl. 71 31,118, 27 Aug 1971; 21 pp. Pyridazinyl-

piperazines I (R and R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, Et; R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = Me; n = 1-4; X = O, S, NOH, NO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F- $\rho$ , NO<sub>2</sub>CN-CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl- $\rho$ ) were prep'd. Thus, 6-chloro-3-oxo-2-phenyl-4-pyridazinylpiperazine was treated with ClCH<sub>2</sub>CN and NH<sub>2</sub>OH



to give I (R-R<sup>3</sup> = H, n = 1, X = NOH), which at 200 mg/kg orally in mice inhibited 80% of the writhing syndrome. I were also antiinflammatory, antipyretic, and hypotensive.

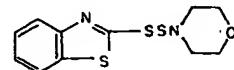
78846f 1-[3-(2-Aminophenoxy)(or -thio)propyl]piperidines and piperazines. Ono, Keiichi; Nakao, Masaru; Sasajima, Kikuo (Sumitomo Chemical Co., Ltd.) Ger. Offen. 2,259,004 (Cl. C 07d), 20 Jun 1973, Japan. Appl. 71 97,939, 03 Dec 1971; 14 pp. Eighteen title compds. (I, X = O, S, or SO; R = H or



Ac; R<sup>1</sup> = H, F, or Cl; R<sup>2</sup> = H, Cl, or MeO) or their salts with HCl or oxalic acid, useful as antipsychotics, analgesics, antiphlogistics, and antihypertensives, were prep'd. Thus, 5,2-F(C<sub>1</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHAc reacted with 1-(2-methoxyphenyl)piperazine in DMF in the presence of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> for 6 hr at 80-90° to give I.HCl (X = O, Q = Q<sup>1</sup>, R = Ac, R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = MeO).

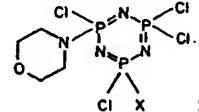
78847g 4-(9-Purinyl)-2,3-dihydroxybutyric acid derivatives. Okumura, Kentaro; Kawazu, Mitsutaka; Mizoguchi, Tomishige; Inoue, Kazumi; Adachi, Tsuyoshi Japan. 73 16,519 (Cl. C 07d, A 61k), 22 May 1973, Appl. 69 66,727, 22 Aug 1969; 6 pp. The title derivs., anticholesteremics, were prep'd. by desulfurization of the corresponding mercapto (or alkylthio) compds. E.g., a mixt. of 0.5 g D-erythro-4-(2-methylthio-8-mercaptop-9-adenyl)-2,3-isopropylidenedioxybutyric acid, 30 ml 3% aq. NH<sub>3</sub>, and 7 ml Raney-Ni was refluxed 3 hr to give 220 mg D-erythro-4-(9-adenyl)-2,3-isopropylidenedioxybutyric acid (I). A mixt. of I (0.1 g) and 1 ml 10% HCl was heated 30 min at 60-70° and treated with aq. NaOH to give 89 mg Na D-erythro-4-(9-adenyl)-2,3-dihydroxybutyrate. Similarly D-erythro-4-(6-methoxy-9-purinyl)-2,3-isopropylidenedioxybutyric acid, D-erythro-4-(9-adenyl)-2,3-ethylidenedioxybutyric acid, D-erythro-4-(9-adenyl)-2,3-benzylidenedioxybutyric acid, and D-erythro-4-(9-adenyl)-2,3-dihydroxybutyric acid were prep'd. from the corresponding 8-mercaptop derivs. K. Sempuku

78848h 2-(Morpholinodithio)benzothiazole. Gollmer, Gottfried; Von Friedrich, Adolf; Schubart, Ruediger (Bayer A.-G.) Ger. Offen. 2,164,480 (Cl. C 07d), 05 Jul 1973, Appl. P 21 64 480.4, 24 Dec 1971; 12 pp. The title compd. (I), useful as ac-



celerator for the vulcanization of rubbers, was prep'd. in 78-87% yield by reaction of mercaptobenzothiazole or bisbenzothiazolyl disulfide with morpholine and S in the presence of NaOCl in aq. isopropyl alc. using amines, e.g. cyclohexylamine or EtNH<sub>2</sub>, as catalysts.

78849j Morpholino(ethylenimino)-substituted phosphonitrile chloride cyclic trimer. Mukhina, L. E.; Kropacheva, A. A.; Safonova, T. S.; Chernov, V. A. (Ordzhonikidze, S., All-Union Scientific-Research Chemical-Pharmaceutical Institute) U.S.S.R. 220,983 (Cl. C 07d), 18 Apr 1973, Appl. 19 Dec 1966. From *Otkrytiya, Izobret., Prom. Obratnye, Tovarnye Znaki* 1973, 50(19), 183. The title compd. (I; X = aziridino) was prep'd. by



treating I (X = Cl) with excess ethylenimine in an inert solvent, e.g., C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction).**2.162.106**(21) N° d'enregistrement national  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)**72.42607**

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

## 1<sup>re</sup> PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 30 novembre 1972, à 15 h 45 mn.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 28 du 13-7-1973.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 51/00, 57/00, 99/00.

(71) Déposant : Société dite : BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK G.M.B.H., résidant en République Fédérale d'Allemagne.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Ores, 1, rue Moncey, 75009 Paris.

(54) Dérivés de la pyrimidone- (4) substitués par une base, procédés de préparation de ces dérivés et médicaments contenant ces derniers.

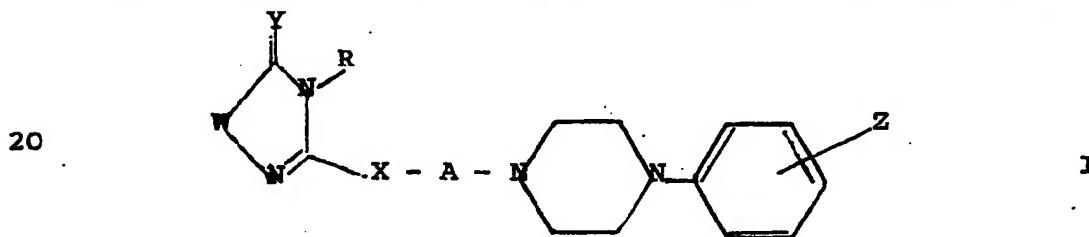
(72) Invention de : Hermann Amschler et Walter Krastinat.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée dans le Grand-Duché de Luxembourg le 2 décembre 1971, n. 64.387 au nom de la Société dite : Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik G.m.b.H.*

La présente invention est relative à des dérivés de la pyrimidone-(4) substitués par une base, d'une grande valeur thérapeutique, présentant des propriétés avant tout hypotensives.

L'on connaît déjà depuis un certain temps des dérivés de la 5 quinazolone-(4) doués de propriétés sédatives ("Therapie", Tome 13 /1958/, pages 30 à 45) et anticonvulsives ("Journal of Pharmacy and Pharmacology", Tome 12 /1960/, page 501). Parmi les dérivés de la quinazolone-(4) décrits dans les demandes de brevets allemands mises à l'Inspection Publique N° 1 231 705 et 1 249 281, la 10 2-diméthylaminométhyl-3-méthyl-6-éthoxyquinazolone-4 possède une action analgésique comparable à celle de la 4-diméthylamino-1-phényl-2,3-diméthylpyrazolone-5 connue.

La présente invention a pour objet des dérivés de la pyrimidone-(4) substitués par une base, qui répondent à la formule 15 générale I ci-dessous, ainsi que leurs formes tautomères possibles et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.



Dans la formule générale I ci-dessus :

25 R représente un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcényle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, un reste phényle ou un groupement phénylalcoyle dans lequel le résidu alcoyle peut être à chaîne droite ou ramifiée et comporter de 1 à 6 30 atomes de carbone ;

A représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone ;

35 X représente le groupement  $-N(R^4)-$  dans lequel  $R^4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, ou encore un atome de soufre ;

Y représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, dans la mesure où Y représente un atome d'oxygène lorsque X est un atome de soufre ;

z représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs groupements alcoyle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 4 atomes de carbone, des groupements trifluorométhyle ou des atomes de fluor, de chlore ou de brome;

5

w est un reste vinylène :



ou un groupement 1,2-phénylène ou 1,2-naphtylène ou bien 10 2,3-naphtylène, éventuellement substitué par un ou plusieurs restes R<sup>1</sup> identiques ou différents ou par un groupement alcoylènedioxy- comportant de 1 à 2 atomes de carbone, dans lesquels R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, alcényle, 15 alcoxy- ou alcoylmercapto-, à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, un groupement phénylalcoyle dans lequel le reste alcoyle à chaîne droite ou ramifiée peut comporter de 1 à 20 6 atomes de carbone, un reste aryle, un groupement carboxy- ou un groupement carboxyalcoyle comportant jusqu'à 7 atomes de carbone ou bien un dérivé fonctionnel de ces groupements, un groupement hydroxy- ou mercapto-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le reste alcoyle 25 peut contenir jusqu'à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène tel qu'un atome de fluor ou d'iode, et en particulier un atome de chlore ou de brome, un groupement nitro- ou nitroso-, un groupement alcanoyle comprenant de 2 à 7 atomes de carbone, un groupement aroyle ou aralcanoyle dans lequel 30 le reste alcanoyle peut contenir de 2 à 7 atomes de carbone. Parmi les groupements alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant jusqu'à 6 atomes de carbone, l'on compte, par exemple, les groupements méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire ou butyle tertiaire, pentyle, iso- 35 pentyle, 1-méthyl-butyle ou 2-méthyl-butyle, pentyle tertiaire, hexyle, isohexyle, 1-méthyl-pentyle, 2-méthyl-pentyle ou 3-méthyl-pentyle, 1-éthyl-butyle, 2-éthyl-butyle ou 3-éthyl-butyle, 1,2-diméthyl-butyle, 1,3-diméthyl-butyle ou 2,3-diméthyl-butyle; parmi les groupements alcényle l'on compte, par exemple, des

groupements vinyle, allyle, 2-méthyl-allyle, propène-1-yle, butène-1-yle ou butène-2-yle, pentène-1-yle, pentène-2-yle ou pentène-3-yle, hexényle ou 2-méthyl-propène-1-yle.

Comme groupement alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, comprenant jusqu'à 6 atomes de carbone, l'on peut utiliser, par exemple, un groupement alcoxy- dérivé de l'un des groupements alcoyle mentionnés plus haut, qui comportent jusqu'à 6 atomes de carbone, notamment, par exemple, un groupement méthoxy-, éthoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy-, isobutoxy-, butoxy-secondaire ou butoxy- tertiaire, ou bien un groupement alcoylmercapto-dérivé de ces groupements, notamment, par exemple, un groupement méthylmercapto-, éthylmercapto-, propylmercapto-, isopropylmercapto- ou butylmercapto-.

Comme groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, l'on peut utiliser, par exemple, un groupement cyclopentyle, 2-méthyl-cyclopentyle ou 3-méthyl-cyclopentyle, cyclohexyle ou cyclohexényle.

Parmi les groupements alcoylène A à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, l'on compte, par exemple, un groupement méthylène, 1,1-éthylène, 1,2-éthylène, triméthylène, propylidène, 1-méthyl-éthylène ou 2-méthyl-éthylène, tétraméthylène, 1-méthyl-triméthylène, 2-méthyl-triméthylène ou 3-méthyl-triméthylène, butylidène, 1-éthyl-éthylène ou 2-éthyl-éthylène, pentylidène, pentaméthylène ou hexaméthylène, ainsi, également, qu'un groupement 1-méthyl-tétraméthylène, 2-méthyl-tétraméthylène, 3-méthyl-tétraméthylène ou 4-méthyl-tétraméthylène, 1-propyl-éthylène ou 2-propyl-éthylène, 1-isopropyl-éthylène ou 2-isopropyl-éthylène, 1-éthyl-triméthylène, 2-éthyl-triméthylène ou 3-éthyl-triméthylène, 1-méthyl-2-éthyl-éthylène, 2-méthyl-1-éthyl-éthylène, 1,3-diméthyl-triméthylène, hexylidène, 1-butyl-éthylène ou 2-butyl-éthylène, 1-isobutyl-éthylène ou 2-isobutyl-éthylène, 1-butyl sec.-éthylène ou 2-butyl sec.-éthylène, 1-butyl tert.-éthylène ou 2-butyl tert.-éthylène, 1-propyl-triméthylène, 2-propyl-triméthylène ou 3-propyl-triméthylène, 1-isopropyl-triméthylène, 2-isopropyl-triméthylène ou 3-isopropyl-triméthylène, 1-éthyl-tétraméthylène, 2-éthyl-tétraméthylène, 3-éthyl-tétraméthylène ou 4-éthyl-tétraméthylène, 1-méthyl-pentaméthylène, 2-méthyl-pentaméthylène, 3-méthyl-pentaméthylène, 4-méthyl-pentaméthylène ou 5-méthyl-pentaméthylène, 1,2-diméthyl-tétraméthylène, 1,3-diméthyl-tétraméthylène, 2,3-diméthyl-tétra-

méthylène, 3,4-diméthyl-tétraméthylène ou 2,4-diméthyl-tétraméthylène, 1-méthyl-3-éthyl-triméthylène, 1,2,3-triméthyl-triméthylène, 1-méthyl-2-éthyl-triméthylène, 3-méthyl-1-éthyl-triméthylène, 2-méthyl-1-éthyl-triméthylène ou 2-méthyl-3-éthyl-triméthylène.

5 Parmi les restes aryle que l'on peut utiliser, l'on compte un reste phényle éventuellement substitué par un ou par plusieurs des restes indiqués sous la signification Z, mais de préférence, cependant, non substitué.

Dans un groupement phényl-alcoyle, le groupement alcoyle peut 10 avoir l'une des significations mentionnées plus haut pour un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée. Parmi les groupements phénylalcoyle, l'on compte, par exemple, un groupement benzyle ou un groupement  $\alpha$ -phényl-éthyle ou  $\beta$ -phényl-éthyle. Le groupement phényle peut être substitué par un ou plusieurs des restes 15 indiqués en relation avec Z, mais est, de préférence, cependant, non substitué.

Parmi les groupements alcoylamino- comportant jusqu'à 4 atomes de carbone, l'on compte un groupement méthylamino-, éthylamino-, propylamino-, isopropylamino-, butylamino-, butyl sec.-amino-ou 20 butyl tert.-amino-. Comme groupements dialcoylamino- dans lesquels les groupements alcoyle peuvent contenir jusqu'à 4 atomes de carbone, l'on peut citer un reste dialcoylamino- dérivé des groupements alcoylamino- mentionnés ci-dessus, par remplacement de l'atome d'hydrogène par un reste alcoyle, notamment, par exemple, un 25 groupement diméthylamino-, diéthylamino-, N-méthyl-N-éthylamino-, N-méthyl-N-propylamino-, dipropylamino- ou disopropylamino-.

Un groupement carboxyalcoyle comportant jusqu'à 7 atomes de carbone dérive de l'un des restes alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, précités, qui comportent jusqu'à 6 atomes de carbone, par 30 remplacement d'un atome d'hydrogène par le groupement carboxyle, et il peut s'agir, par exemple, d'un groupement carboxyméthyle ou d'un groupement 1-carboxyéthyle ou 2-carboxyéthyle.

Dans un dérivé fonctionnel d'un groupement carboxy- ou carboxyalcoyle, le groupement carboxy- est remplacé par un groupement carboxy- modifié fonctionnellement. En pareil cas, un groupement carboxy- modifié fonctionnellement est, par exemple, un groupement alcoxycarbonyle contenant jusqu'à 5 atomes de carbone, un groupement cyano- ou un groupement carbamoyle.

Un groupement alcoxycarbonyle contenant jusqu'à 5 atomes de 40 carbone est un groupement alcoxycarbonyle dérivé de l'un des

groupements alcoxy- susmentionnés, qui comportent jusqu'à 4 atomes de carbone, comme c'est notamment le cas, par exemple, des groupements méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, butoxycarbonyle ou isobutoxycarbonyle.

5 Un groupement carbamoyle est de préférence non substitué, mais il peut également être mono-ou di- substitué sur l'atome d'azote, par un ou deux des groupements alcoyle précités, qui peuvent contenir jusqu'à 4 atomes de carbone, et être identiques ou différents.

Les restes alcanoyle contenant de 2 à 7 atomes de carbone 10 sont choisis parmi les restes acyle d'acides alcane-carboxyliques à chaîne droite ou ramifiée, contenant de 2 à 7 atomes de carbone, dans lesquels le reste alcoyle comporte de 1 à 6 atomes de carbone; sa signification étant celle indiquée plus haut pour un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comme c'est de préférence le 15 cas pour le résidu de l'acide acétique ou de l'acide propionique.

Un reste aroyle est un reste benzoyle éventuellement substitué par un ou par plusieurs des restes indiqués sous Z, mais il est cependant, de préférence, non substitué.

Dans un groupement aralcanoyle, le reste aryle et le reste 20 alcanoyle, qui comportent de 2 à 7 atomes de carbone, ont l'une des significations précitées. Parmi les groupements aralcanoyle, l'on peut citer, par exemple, un groupement phénylacyle, 1-phényle-propionyle ou 2-phényle-propionyle.

Parmi les groupements alcoylénedioxy- contenant de 1 à 2 atomes de carbone, l'on compte le groupement méthylénedioxy- ou éthylénedioxy.

Les composés de formule générale I conformes à la présente invention possèdent des propriétés pharmacologiques de grande valeur et peuvent, de ce fait, être utilisés en tant que médicaments. Contrairement aux composés connus de structure analogue, tels que ceux qui sont décrits dans les demandes de brevets allemands mises à l'Inspection Publique n°s 1 231 705 et 1 249 281, ils présentent de nouvelles propriétés hypotensives et analgésiques très fortes, pour une faible toxicité, propriétés qui sont nouvelles en particulier pour un tel groupe de substances. Les nouveaux composés présentent, lorsqu'ils sont administrés par voie intra-veineuse à des chats et à des rats anesthésiés, une action hypotensive très marquée, ainsi que cela ressort du Tableau I ci-dessous qui fait apparaître l'influence exercée par les nouveaux composés conformes à la présente invention, d'une part sur la tension artérielle

des rats anesthésiés et d'autre part sur l'effet d'augmentation de la tension artérielle provoqué par l'administration par voie intraveineuse de 0,001 mg/kg de noradrénaline ou de  $\beta$ -adrénaline à des rats ayant subi l'ablation du nerf spinal, influence qui a été comparée à celle de la dihydralazine (sous la forme de la base libre).  
5 Cette action hypotensive ne doit pas être ramenée uniquement à l'inhibition périphérique de l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline, car certains des produits qui présentent des actions adrénolytiques et noradrénolytiques inférieures à celles de la phen-  
10 tolamine, abaissent la tension artérielle plus fortement que ne le fait la phentolamine. En outre, l'administration par voie orale à la souris, a permis de mettre en évidence une composante analgésique prononcée (retardement de la réaction de défense lors de l'excitation thermique de la queue de la souris), comme le montre le  
15 Tableau II ci-après :

40  
35  
30  
25  
20  
15  
10  
5  
0

TABLEAU I

Influence des nouveaux composés conformes à l'invention sur la tension artérielle des rats anesthésiés ainsi que sur l'effet d'augmentation de la tension artérielle provoqué par l'administration de 0,001 mg/kg de noradrénaline ou de l-adénaline ou de dihydralazine par voie intraveineuse à des rats ayant subi l'ablation du nerf spinal, comparativement à l'influence exercée par la dihydralazine (sous la forme de la base libre).

Composé de l'Exemple	DL <sub>50</sub> (doses létalaires moyennes) chez la souris en mg/kg administrés par voie intrapéritonéale	DL <sub>30</sub> = abaissement de la tension artérielle de 30% par administration d'une dose unique par voie intraveineuse à des rats anesthésiés mg/kg	DL <sub>50</sub> / DL <sub>30</sub>	Rats ayant subi l'ablation du nerf spinal	Inhibition de 30% de l'effet d'augmentation de la tension artérielle de la noradrénaline mg/kg administrés par voie intraveineuse	Rats ayant subi l'ablation du nerf spinal	Inhibition de 30% de l'effet d'augmentation de la tension artérielle de la noradrénaline mg/kg administrés par voie intraveineuse
1a	202	1,0	202	0,9	-	-	-
3a	125	0,5	250	-	0,07	0,07	0,017
3b	1440	0,16	9000	0,3	0,24	0,14	0,026
3d	402	0,24	1670	0,55	0,43	0,52	0,05
3e	242	0,43	562	3,6	3,6	139	0,28
3f	>500	-	-	-	-	-	-

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40

TABLEAU I (SUITE)

Composé de l'Exemple N°	DL <sub>50</sub> (doses léthales moyennes) chez la souris en mg/kg administrés par voie intrapéritonéale	DL <sub>30</sub> = abaissement de la tension artérielle de 30% par administration d'une dose unique par voie intraveineuse à des rats anesthésiés mg/kg		Rats ayant subi l'ablation du nerf spinal Inhibition de 30% de l'effet d'augmentation de la tension artérielle de la noradrénaline mg/kg administrés par voie intraveineuse		DL <sub>30</sub> = abaissement de la tension artérielle de 30% par administration d'une dose unique par voie intraveineuse à des rats anesthésiés mg/kg administrés par voie intraveineuse	
		DL <sub>30</sub>	DL <sub>50</sub>	DL <sub>30</sub>	DL <sub>50</sub>	DL <sub>30</sub>	DL <sub>50</sub>
3g	108	0,44	245	-	-	0,52	
3h	165	1,66	99	-	-	0,18	
4b	380	0,38	1000	9,0	0,13		
4c	305	0,45	678	1,85	0,165		
5b	35	0,11	318	0,05	0,008		
5c	44	0,13	338	-	-		
5d	53	0,53	100	-	-		
5e	180	0,2	900	0,19	0,006		
5h	38	0,18	211	-	0,012		
5i	100	0,24	417	0,82	0,018		
5j	294	0,63	457	3,4	0,056		
5k	64	0,63	101	1,05	0,11		

10  
15  
20  
25  
30  
35  
40

TABLEAU I (SUITE)

N°	Composé de l'Exemple	DL50 (doses léthales moyennes) chez la souris en mg/kg administrés par voie intrapéritonéale	DU30 =abaissement de la tension artérielle de 30% par administration d'une dose unique par voie intraveineuse à des rats anesthésiés mg/kg	DU50	Rats ayant subi l'ablation du nerf spinal	
					DU30	Inhibition de 30% de l'effet d'augmentation de la tension artérielle de la noradrénaline mg/kg administrés par voie intraveineuse
5m		72	0,6	120	-	-
5n		80	0,39	205	0,95	-
5p		76	0,55	138	0,94	-
6e		13	0,14	93	0,065	0,0082
8a		40	0,036	110	-	0,0095
8b		45	0,45	100	-	-
8c		49	0,29	169	-	-
8e		238	0,7	340	-	-
8f		26	0,17	153	-	-
8h		89	0,32	278	-	0,07
2a		251	0,45	658	0,4	0,083
2b		203	0,11	1845	0,48	-
2c		269	0,095	2830	0,058	-

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40

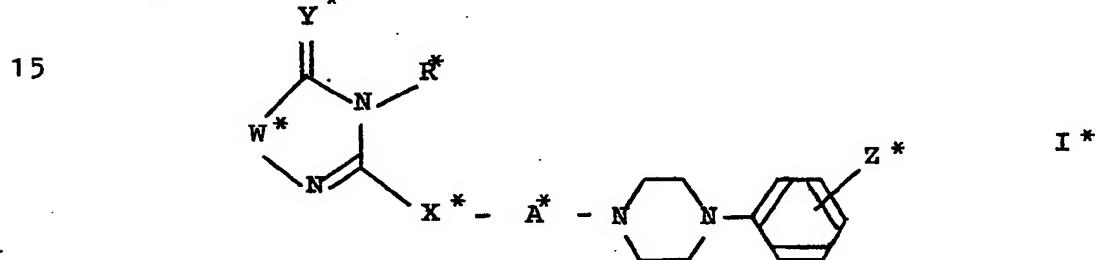
TABLEAU I (SUITE)

N°	Composé de DL <sub>50</sub> (doses léthales moyennes) chez la souris en mg/kg administrés par voie intrapéritonéale	DU <sub>30</sub> =abaissement de la tension artérielle de 30% par administration d'une dose unique par voie intraveineuse à des rats anesthésiés mg/kg	Rats ayant subi l'ablation du nerf spinal Inhibiteur de 30% de l'effet d'augmentation de la tension artérielle	
			DL <sub>50</sub> DU <sub>30</sub>	de la noradrénaline mg/kg administrés par voie intraveineuse
2e		110	1,15	96
2f		142	0,27	526
2g		108	0,22	491
2h		502	4,2	119
3i		150	0,5	300
3j		76	0,55	138
3l		~300	1,6	187
3m		~200	0,17	1177
Dihydralazine (Base)		53	0,65	81,5
				0,12
				0,095
				0,43
				0,22
				0,23
				0,0097
				—
				—
				—
				—

TABLEAU II  
EFFET ANALGÉSIQUE EXERCÉ SUR LA SOURIS

Composé de l'Exemple		DU <sub>25</sub> = Retardement de la réaction de défense lors de l'excitation thermique de la queue de la souris, de 25% par administration par voie orale de
N°	mg/kg	
5		
	3a	5
	3 b	10
	3d	2
10	3e	5
	3f	5
	3g	5
	3h	20
	4a	20
15	4b	20
	4c	10
	5b	10
	5c	<10
	5d	20
20	5e	<20
	5h	2
	5i	20
	5j	80
	5k	5
25	5m	40
	5n	20
	5o	<20
	5p	20
	6e	5
30	8a	10
	8b	<10
	8h	20
	2a	20
	2b	10
35	2c	10
	2f	10
	2g	20
	2h	20
	2i	3
40	Aminophénazone	80

Les nouveaux composés conformes à la présente invention et leurs sels, pharmacologiquement compatibles, avec des acides minéraux ou organiques, peuvent, en conséquence, être utilisés en tant qu'agents thérapeutiques de grande valeur, notamment en tant qu'analgésiques ou de préférence pour le traitement de l'hypertension, ainsi, également, qu'en tant que produits intermédiaires de grande valeur, par exemple pour la préparation d'autres composés, en particulier pharmacologiquement actifs. Dans cette classe de composés, les dérivés de la pyrimidone-(4) qui répondent à la formule générale I\* ci-après, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, possèdent des activités particulièrement bonnes :



20 dans laquelle :

R\* représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant jusqu'à 6, mais de préférence jusqu'à 4, atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle comportant de 3 à 6 atomes de carbone, et en particulier un groupement méthyle ou éthyle, ou un atome d'hydrogène,

25 A\* représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 2 à 4 atomes de carbone, en particulier un groupement éthylène ou triméthylène,

30 X\* représente le groupement  $-N(R^{4*})-$  dans lequel R<sup>4\*</sup> est un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 4 atomes de carbone, et plus particulièrement, un atome d'hydrogène, ou bien il s'agit d'un atome de soufre,

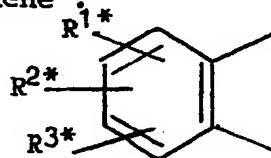
$Y^*$  est un atome d'oxygène ou de soufre, dans la mesure où  
 $Y^*$  est un atome d'oxygène lorsque  $X^*$  est un atome de soufre,  
 $Z^*$  est un atome d'hydrogène, ou un atome de fluor ou de chlore,  
5        ou bien un groupement alcoxy- comportant de 1 à 4 atomes de  
      carbone, de préférence un groupement méthoxy- ou éthoxy-,  
      en particulier en position ortho-, mais il peut également  
      s'agir d'un groupement alcoyle, de préférence d'un groupe-  
      ment méthyle, comportant de 1 à 4 atomes de carbone,  
 $W^*$  est un reste vinylène :

10



15

ou un reste o-phénylène :



20

25

30

35

40

dans lesquels  $R^1^*$ ,  $R^2^*$  et  $R^3^*$  sont identiques ou différents  
 et représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoy-  
 le ou alcoxy- comportant de 1 à 6, et de préférence de 1 à  
 4, atomes de carbone, un groupement phényle, un groupe-  
 ment carboxy-, un groupement carboxyméthyle ou méthoxy-  
 carbonyle ou encore éthoxycarbonyle ou bien méthoxycarbo-  
 nylméthyle, un groupement carbamoyle de préférence non  
 substitué, un groupement cyano-, un groupement hydroxy-,  
 un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans  
 lesquels le groupement alcoyle peut contenir de 1 à 4 ato-  
 mes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupe-  
 ment alcanoyle contenant de 2 à 4 atomes de carbone, le  
 groupement benzoyle ou le groupement benzyle,  
 $R^1^*$  et  $R^2^*$  représentant de préférence, dans le reste vinyl-  
 lène, un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle conte-  
 nant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupement phényle,  
 un groupement carboxy-, carboxyméthyle, méthoxycarbonyle,  
 éthoxycarbonyle ou méthoxycarbonylméthyle, un groupement  
 amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans les deux der-  
 niers desquels le groupement alcoyle peut contenir de 1 à 4  
 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupe-  
 ment alcanoyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone,  
 le groupement benzoyle ou le groupement benzyle, tandis que  
 dans le reste o-phénylène , les substituants  $R^1^*$ ,  $R^2^*$

et R3\* représentent de préférence un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- contenant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome ou bien deux de ces substituants en même temps, un groupement alcoylènedioxy- contenant de 1 à 2 atomes de carbone, et le reste o-phénylène est substitué en particulier par un ou deux groupements méthyle, éthyle, méthoxy- ou éthoxy-, principalement en position 6- et/ou 7-, ou par trois groupements méthoxy-, principalement en positions 6-, 7- et 8-, et il s'agit principalement de la 2-3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-méthyl-5-butyl-4/3H-pyrimidone, de la 2-3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-méthyl-4/3H-pyrimidone, de la 2-3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-amino-4/3H-pyrimidone, de la 2-3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-propyl-4/3H-pyrimidone, de la 2-3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propyl-mercaptop-3-cyclohexyl-5-acetyl-4/3H-pyrimidone, de la 2-3-(1- $\beta$ -méthyl-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercaptop-3-benzyl-5-éthoxycarbonyl-4/3H-pyrimidone et de la 2-2-(1- $\beta$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercaptop-6,7-diméthoxy-4/3H-quinazolone, de la 2-3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercaptop-6,7-diméthoxy-4/3H-quinazolone, de la 2-3-(1- $\beta$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-7-méthyl-4/3H-quinazolinethione, de la 2-2-(1- $\beta$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercaptop-6,7-diméthoxy-4/3H-quinazolone, de la 2-4-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-butylamino-6,7-diméthoxy-4/3H-quinazolone, de la 2-3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-méthylènedioxy-4/3H-quinazolinethione, de la 2-2-(1- $\beta$ -éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4/3H-quinazolinethione, de la 2-3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthyl-4/3H-quinazolinethione, de la 2-3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-bromo-7-méthyl-4/3H-quinazolinethione et de la 2-3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercaptop-5-butyl-6-méthyl-4/3H-pyrimidone et surtout de la 2-3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercaptop-3-éthyl-6-méthoxycarbonylméthyl-4/3H-pyrimidone, de la 2-3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-5-chloro-6-méthyl-4/3H-pyrimidone et de la 2-2-(1-phényl-piperazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4/3H-quinazolinethione et de la 2-2-(1-4-fluoro-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-

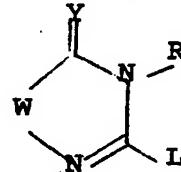
4/3 H<sup>7</sup>-quinazolinethione, qui lorsqu'elles sont administrées par voie intra-veineuse à des chats et à des rats anesthésiés, à raison de doses comprises entre 0,1 mg/kg environ et 1,5 mg/kg environ, exercent une action hypotensive très prononcée, et lorsqu'

5 elles sont administrées par voie orale à des doses comprises entre 5 mg/kg environ et 20 mg/kg, à la souris, elles possèdent une composante analgésique très marquée.

La présente invention a également pour objet des procédés de préparation de composés qui répondent à la formule générale I ci-dessus, et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides organiques ou minéraux, lesquels procédés sont caractérisés en ce que :

a) l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale II ci-après

15



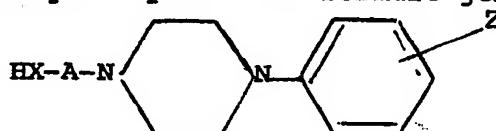
II

dans laquelle :

20

W, Y et R ont la même signification que ci-dessus et L représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome, ou un groupement sulfone avec un composé qui répond à la formule générale IV ci-après :

25



IV

dans laquelle :

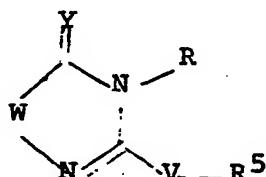
30

A, X et Z ont la même signification que ci-dessus, en utilisant les composés de formule IV de préférence sous la forme de leurs sels alcalins ou alcalino-terreux, lorsque X est un atome de soufre ;

35

b) ou bien, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X est un groupement  $-N(R^4)$  et W, R, A, Z, Y et R<sup>4</sup> ont les significations susmentionnées, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale III ci-après :

40



III

12 4200 10 dans laquelle :

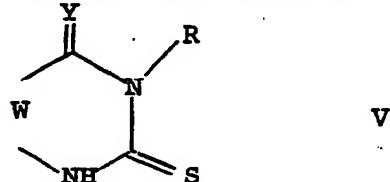
W, Y et R ont la même signification que ci-dessus,

V représente un groupement  $-S-$ ,  $-SO-$  ou  $-SO_2-$  et

5  $R^5$  représente un reste alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement méthyle ou éthyle, ou un groupement carboxyméthyle ,

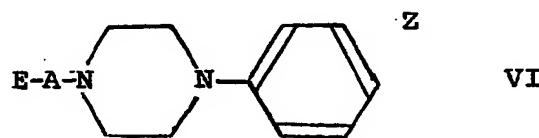
avec un composé de formule générale IV dans laquelle X représente le groupement  $-N(R^4)-$  et A,  $R^4$  et Z ont les mêmes significations que plus haut ;

10 c) ou bien, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X est un atome de soufre et W, Y, R, A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale V ci-après :



dans laquelle :

20 W, Y et R ont les mêmes significations que ci-dessus, avec un composé qui répond à la formule générale VI ci-après :



dans laquelle :

A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, et

E représente un groupement hydroxyle estérifié réactif ;

d) dans le cas de la préparation de composés de formule générale

30 I dans lesquels Y est un atome de soufre et X est un groupement  $-N(R^4)-$  et W, R, A, Z et  $R^4$  ont les significations susmentionnées, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale VII ci-après :



dans laquelle :  $N = C = Y$

W a la même signification que ci-dessus, et

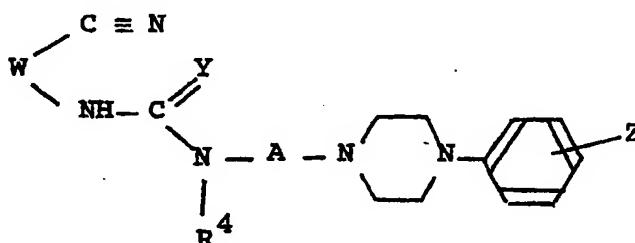
Y représente un atome de soufre,

avec un composé de formule générale IV dans lequel X représente un 40 groupement  $-N(R^4)-$  et  $R^4$ , A et Z ont les mêmes significations que

ci-dessus, tandis que l'on procède à la réaction de préférence dans des solvants polaires ;

5 e) ou bien, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X représente un groupement  $-N(R^4)-$  et W, Y, R, A, Z et  $R^4$  ont les mêmes significations que ci-dessus, l'on traite un composé qui répond à la formule VIII ci-après :

10



VIII

dans laquelle :

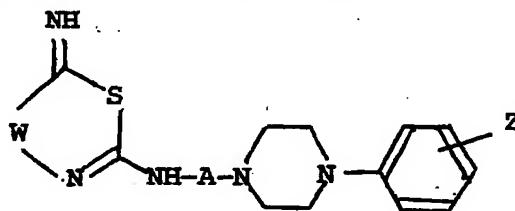
15 W, A,  $R^4$  et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, et Y représente un atome d'oxygène ou de soufre,  $R^4$  étant différent d'un atome d'hydrogène lorsque Y est un atome de soufre,

par des hydroxydes alcalins, de préférence en présence d'eau oxygénée ;

20 f) ou bien, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X représente un groupement  $-NH-$  et Y représente un atome de soufre, tandis que W, R, A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, l'on transpose un composé qui répond à la formule générale IX ci-après :

25

30

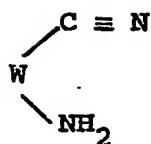


IX

dans laquelle :

W, A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, en un composé de formule I, en présence ou en l'absence de solvants et de préférence en présence de réactifs à action basique ;

35 g) ou bien, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X représente un groupement  $-NH-$  et Y représente un atome de soufre, tandis que W, R, A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale X ci-après :

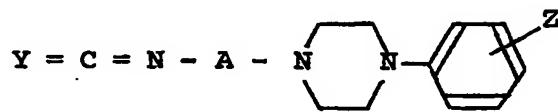


X

5 dans laquelle :

W a la signification susmentionnée,  
avec un composé qui répond à la formule générale XI ci-après :

10



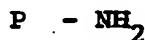
XI

dans laquelle :

Y est un atome de soufre et

A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus ;

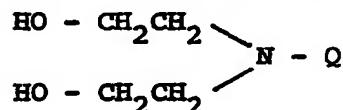
15 h) ou bien l'on fait réagir un composé de formule générale XII ci-après :



XII

avec un composé qui répond à la formule générale XIII ci-après :

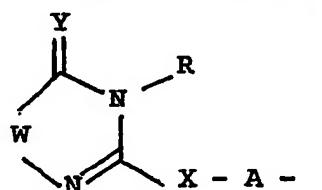
20



XIII

de préférence sous la forme de l'un de ses esters réactifs, l'un des symboles P ou Q représentant le groupement XIIa ci-après :

25



XIIa

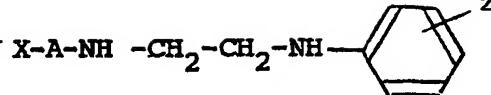
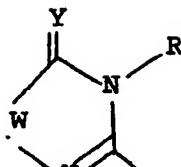
30 tandis que l'autre symbole représente le groupement :



où W, R, A, X, Y et Z ont les mêmes significations que ci-dessus ;

35 i) ou bien l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale XIV ci-après :

5



XIV

dans laquelle :

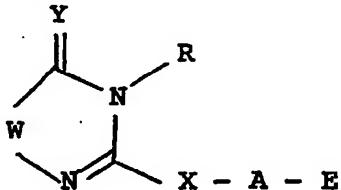
10 W, R, A, X, Y et Z ont les significations précitées, avec du 1,2-dioxyéthane qui répond à la formule XV ci-après :



de préférence sous la forme de ses esters réactifs, par exemple le 1,2-dibromo-éthane ;

15 j) ou bien l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale XVI ci-après :

20



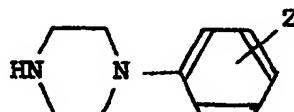
XVI

dans laquelle :

E représente un groupement hydroxyle estérifiée réactif, de préférence un atome de chlore ou de brome, et

25 W, Y, R, X et A ont les significations susdites, avec un composé qui répond à la formule générale XVII ci-après :

30



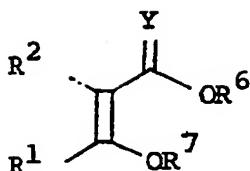
XVII

dans laquelle :

Z a la même signification que ci-dessus ;

35 k) ou bien, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels W représente le reste vinylène  $-\text{C}(\text{R}^1)=\text{C}(\text{R}^2)-$  et les restes X, Y, Z, A, R,  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  ont les significations susmentionnées, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale XVIII ci-après :

5



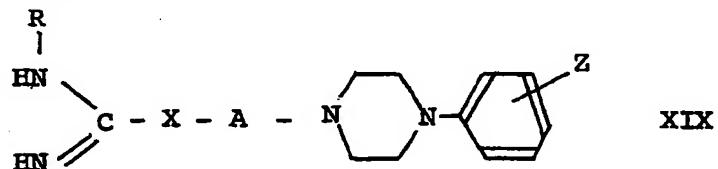
XVIII

dans laquelle :

10 R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> représentent un groupement alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement méthyle ou éthyle, et R<sup>7</sup> peut également représenter un atome d'hydrogène, et

Y, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ont les mêmes significations que ci-dessus, avec un composé qui répond à la formule générale XIX ci-après :

15



dans laquelle :

20 R, A, X et Z ont les mêmes significations que ci-dessus, et, si on le désire, l'on transforme, dans un composé obtenu suivant les procédés a) à k), un groupement thioxo- en un groupement oxo- ou un groupement oxo- en un groupement thioxo-, et/ou, si on le désire, lorsqu'il s'agit d'un composé obtenu qui comporte 25 un groupement carboxy-, cyano-, alcoxycarbonyle ou carbamoyle, l'on transforme ces groupements les uns dans les autres, dans les limites de la définition qui a été donnée, par estérification, transestérification, hydrolyse, alcoolyse, aminolyse ou déshydration, et/ou l'on transforme un groupement alcényle ou cycloalcé- 30 nyle qui est présent dans un composé obtenu, en tant que substituant R, R<sup>1</sup> ou R<sup>2</sup>, si on le désire, d'une manière connue en elle-même, par hydrogénéation sélective, de préférence catalytique, en un groupement alcoyle ou cycloalcoyle, et/ou l'on transforme, si on le désire, un composé libre obtenu en ses sels, ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre sel, en particulier en un sel 35 pharmacologiquement compatible.

40 Selon les variantes a) et b), l'on fait réagir les composés de formule générale II ou III avec les composés de formule générale IV soit en l'absence de solvants, soit dans des solvants organiques inertes tels que, par exemple, des alcools, notamment l'étha-

nol, l'isopropanol, ou des cétones, notamment l'acétone, la méthyl-éthylcétone, des amides ou des nitriles d'acides gras fortement polaires, notamment le diméthylformamide, l'acétonitrile, ou des mélanges de ces solvants, à des températures élevées, en particulier comprises entre 50 et 200° C, ou à la température d'ébullition du solvant. Dans ces cas, il est avantageux d'ajouter dans le procédé a), une quantité équivalente d'une base auxiliaire telle que la diméthylaniline ou l'éthylidicyclohexylamine, par exemple, ou de réaliser les réactions avec au moins le double de la 10 quantité équivalente de l'arylpirérazine de formule générale IV.

Lorsque l'on fait réagir un composé de formule V avec un composé de formule VI, conformément au procédé c), l'on fait réagir de préférence un dérivé de métal alcalin, en particulier un dérivé sodique ou potassique, du composé de formule V avec le composé de 15 formule VI. La réaction a lieu de préférence dans des solvants inertes anhydres, par exemple dans du diméthylformamide ou dans du diméthylsulfoxyde, ou dans des hydrocarbures à point d'ébullition élevé tels que le xylène ou le toluène, à la température d'ébullition.

20 La transformation d'un composé de formule IV dans lequel X est un atome de soufre, ou d'un composé de formule V en leurs dérivés de métaux alcalins, a lieu d'une manière connue en elle-même, par exemple par réaction avec un métal alcalin ou avec un hydroxyde, un alcoxyde, un hydrure ou un amide d'un métal alcalin, dans un 25 solvant inerte anhydre.

Conformément au procédé d), l'on fait réagir les composés de formule VII avec les composés de formule IV dans un solvant organique non polaire, par exemple dans un hydrocarbure tel que le benzène, le toluène ou le xylène, ou dans un hydrocarbure halogéné 30 tel que le chloroforme ou le trichloréthylène, ou de préférence dans un solvant organique polaire, par exemple dans une cétone telle que l'acétone, ou dans un amide d'acide gras fortement polaire tel que le diméthylformamide, à des températures comprises entre 0° C et 150° C, de préférence à la température d'ébullition 35 du solvant.

Conformément au procédé e), l'on traite les composés de formule générale VIII par des hydroxydes alcalins, à la température ambiante, ou, de préférence, en chauffant à une température comprise entre 30° C et 120° C, et plus particulièrement comprise 40 entre 30° C et 50° C, de préférence dans des solvants organiques

nels que l'éthanol par exemple, tout en travaillant de préférence en présence d'au moins la quantité équivalente d'eau oxygénée.

Conformément au procédé f), l'on chauffe les composés de formule générale IX en l'absence ou en présence d'un solvant polaire ou non-polaire, de préférence à une température comprise entre 30 et 120° C, tout en travaillant de préférence en présence d'un agent à action basique tel que, par exemple, un hydroxyde ou un alcoolate de métal, de préférence de métal alcalin, un hydroxyde d'ammonium tel que l'hydroxyde de benzyltriméthylammonium, par exemple, l'ammoniaque ou une amine telle que la diméthylamine par exemple. Dans ce cas, il n'est pas absolument nécessaire de chauffer, lorsque l'on travaille en présence de réactifs fortement basiques.

La réaction conforme aux procédés g), h), i) et k) est réalisée de préférence dans un solvant organique inerte tel que, par exemple, l'un des solvants précités, éventuellement à température élevée, de préférence à la température d'ébullition du solvant.

Conformément au procédé j), l'on fait réagir les composés de formule générale XVI de préférence à température élevée, en particulier entre 50 et 150° C, soit dans un solvant inerte tel que le chloroforme, le benzène, le toluène ou le xylène, par exemple, soit en l'absence de solvants, avec les composés qui répondent à la formule générale XVII. En pareil cas, il peut être avantageux soit d'ajouter une quantité équivalente de base auxiliaire telle que la triéthylamine par exemple, soit d'utiliser un excès correspondant de composés de formule XVII.

Un groupement hydroxy- X estérifié réactif est principalement constitué par un groupement hydroxy-estérifié par un acide minéral ou organique fort, en particulier par un hydracide tel que l'acide iodhydrique, et de préférence l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique, ainsi que par l'acide sulfurique ou par un acide sulfonique organique fort tel qu'un acide benzènesulfonique, par exemple l'acide p-toluenesulfonique.

L'on peut transformer un groupement oxo- en un groupement thioxo- à l'aide de méthodes connues, comme par exemple, la réaction avec du  $P_2S_5$ . D'un autre côté, l'on peut également transformer d'une manière connue un groupement thioxo- en un groupement oxo-, par exemple par réaction avec  $HgO$ ,  $Ag_2O$  ou avec de l'eau oxygénée en milieu alcalin.

40 L'on peut transformer un groupement carboxy- modifié fonc-

tionnellement, tel qu'un groupement cyano-, alcoxycarbonyle ou carbamoyle, par des méthodes connues, en un autre groupement carboxy-modifié fonctionnellement, par exemple par hydrolyse (par exemple par traitement par un réactif acide ou basique), par 5 alcoolyse ou par transestérification (éventuellement en présence d'un catalyseur tel qu'un alcoolate de métal alcalin par exemple), par aminolyse (un groupement alcoxycarbonyle, par exemple, par traitement avec de l'ammoniaque ou avec une amine). L'on peut transformer un groupement carboxy-libre en un groupement carboxy-modifié 10 fonctionnellement, par exemple en un groupement alcoxycarbonyle, par estérification (par exemple par traitement par de l'alcool, en présence d'un catalyseur tel qu'un acide par exemple, ou par un composé diazoïque) ou en un groupement carbamoyle ou cyano-, par exemple par déshydratation d'un sel d'ammonium.

15 Les conditions réactionnelles des transformations décrites dans ce qui précède sont en outre choisies en tenant compte de tous les substituants qui se trouvent dans la molécule.

L'on peut préparer en mettant en oeuvre les procédés a) à k) ci-dessus conformes à la présente invention, par exemple les 20 composés suivants :

la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/pipérazinyl-4)-propylamino/-3-  
phényl-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, la 2-/2-(1-/2-méthoxy-  
phényl/pipérazinyl-4)-éthylmercaptop/-4/3H/-quinazolone, la  
2-/2-(1-/2-méthoxy-phényl/pipérazinyl-4)-éthylmercaptop/-6,7-  
25 diméthoxy-4/3H/-quinazolone, la 2-/2-(1-/2-éthoxy-phényl/pipé-  
razinyl-4)-éthylmercaptop/-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, la  
2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/pipérazinyl-4)-propylmercaptop/-6,7-  
diméthoxy-4/3H/-quinazolone, la 2-/3-(1-/3-méthyl-phényl/pipé-  
razinyl-4)-propylmercaptop/-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, la  
30 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/pipérazinyl-4)-propylmercaptop/-3-butyl-  
6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, la 2-/2-(1-phényl-pipérazinyl-4)-  
éthylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolinéthione, la 2-/2-(1-  
/4-fluoro-phényl/pipérazinyl-4)-éthylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/-  
35 quinazolinéthione, la 2-/3-(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino/-  
6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolinéthione, la 2-/4-(1-/2-méthoxy-phé-  
nyl/pipérazinyl-4)-butylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazoline-  
thione, la 2-/4-(1-/2-chloro-phényl/pipérazinyl-4)-butylamino/-  
40 6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolinéthione, la 2-/3-(1-/2-éthoxy-phé-  
nyl/pipérazinyl-4)-propylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazoline-  
thione, la 2-/3-(1-/2-éthoxy-phényl/pipérazinyl-4)-propylamino/-

7-méthyl-4/3H/quinazolinethione, la 2-/3-(1-/2-éthoxy-phényl/-  
pipérazinyl-4)-propylamino/-6,7-diéthoxy-4/3H/quinazolinethione,  
la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-  
méthoxy-7-butyloxy-4/3H/quinazolinethione, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-  
5 phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-7-chloro-4/3H/quinazoline-  
thione, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-  
6,7-méthylènedioxy-4/3H/quinazolinethione, la 2-/2-(1-/2-éthoxy-  
phényl/-pipérazinyl-4)-éthylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/quinazoline-  
thione, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-  
10 6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolinethione, la 2-/3-(1-/2-chloro-phé-  
nyl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/quinazoline-  
thione, la 2-/3-(1-/2-méthyl-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-  
6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolinethione, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phé-  
nyl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6,7-diméthyl-4/3H/quinazoline-  
15 thione, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamine/-  
6-chloro-4/3H/quinazolinethione, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-  
pipérazinyl-4)-propylamino/-6-bromo-7-méthyl-4/3H/quinazoline-  
thione, la 2-/3-(1-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino/-6,7,8-  
triméthoxy-4/3H/quinazolinethione, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-  
20 pipérazinyl-4)-propylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolone, la  
2-/2-(1-/4-fluoro-phényl/-pipérazinyl-4)-éthylamino/-6,7-diméthoxy-  
4/3H/quinazolone, la 2-/3-(1-/2-chloro-phényl/-pipérazinyl-4)-  
propylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolone, la 2-/2-(1-/2-  
éthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-éthylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/-  
25 quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthyl-phényl/-pipérazinyl-4)-propylami-  
no/-6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolone, la 2-/3-(1-m-tolyl-pipérazi-  
nyl-4)-propylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolone, la 2-/4-(1-  
/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-butylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/-  
quinazolone, la 2-/4-(1-/2-chloro-phényl/-pipérazinyl-4)-butylami-  
30 no/-6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolone, la 2-/3-(1-/2-éthoxy-phényl/-  
pipérazinyl-4)-propylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolone, la  
2-/3-(1-/2-éthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-7-méthyl-4-  
/3H/quinazolone, la 2-/3-(1-/2-éthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-pro-  
pylamino/-6,7-diéthoxy-4/3H/quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-  
35 phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-méthoxy-7-butyloxy-4/3H/-  
quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propyl-  
amino/-7-chloro-4/3H/quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-  
pipérazinyl-4)-propylamino/-6,7-méthylènedioxy-4/3H/quinazolone,  
la 2-/2-(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino/-6,7-diméthoxy-4/3H/-  
40 quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propyl-

amino-6,7-diméthyl-4/3H/quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-pipérazinyl-4-propylamino-6-chloro-4/3H/quinazolone,  
 la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-pipérazinyl-4-propylamino-6-bromo-7-méthyl-4/3H/quinazolone, la 2-/3-(1-phényle-pipérazinyl-4)-  
 5 propylamino-6,7,8-triméthoxy-4/3H/quinazolone, la 2-/N-éthyl-N-(2-/1-(2-méthoxy-phényle)-pipérazinyl-4/éthyl)-amino-6,7-dimé-  
 thoxy-4/3H/quinazolone, la 2-/N-butyl-N-(3-/1-(2-méthoxy-phényle)-  
 pipérazinyl-4/propyl)-amino-3-méthyl-6,7-diméthoxy-4/3H/quin-  
 10 zolone, la 2-/N-éthyl-N-(2-/1-(2-méthoxy-phényle)-pipérazinyl-4/éthyl)-amino-3-isopropyl-6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolone, la  
 2-/N-éthyl-N-(2-/1-(2-méthoxy-phényle)-pipérazinyl-4/éthyl)-amino-3-allyl-6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolone, la 2-/N-éthyl-N-(2-/1-  
 (2-méthoxy-phényle)-pipérazinyl-4/éthyl)-amino-3-butyl-6,7-dimé-  
 thoxy-4/3H/quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-pipérazi-  
 15 ny-4-propylamino-3-phénéthyl-6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolone,  
 la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-pipérazinyl-4-propylamino-4/3H/quinazolinethione, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-  
 pipérazinyl-4-propylamino-4/3H/quinazolone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-  
 20 pipérazinyl-4-méthyl-4/3H/pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-pipérazinyl-4-propylamino-5-chloro-6-  
 méthyl-4/3H/pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-pipérazinyl-4-propylamino-6-amino-4/3H/pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-  
 phényle)-pipérazinyl-4-propylamino-5-carbéthoxy-4/3H/pyrimidone,  
 la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-pipérazinyl-4-propylamino-6-ben-  
 25 zyl-4/3H/pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-pipérazinyl-4-propylamino-6-méthyl-5-buty-4/3H/pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-  
 pipérazinyl-4-propylamino-6-propyl-4/3H/pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-pipérazinyl-4-propyl-  
 amino-5-cyano-4/3H/pyrimidone, la 2-/2-(1-/3-chloro-phényle)-  
 30 pipérazinyl-4-éthylamino-3-allyl-5-éthoxycarbonyl-4/3H/pyrimidone, la 2-/N-éthyl-N-(2-/1-(2-méthoxy-phényle)-  
 pipérazinyl-4/éthyl)-amino-6-méthoxycarbonylméthyl-4/3H/pyrimidone, la 2-/N-éthyl-N-(2-/1-(2-méthoxy-phényle)-  
 pipérazinyl-4/éthyl)-amino-6-éthoxycar-  
 35 bonyl-4/3H/pyrimidone, la 2-/3-(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propyl-  
 amino-3-phénéthyl-5-éthoxycarbonyl-4/3H/pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-éthoxy-phényle)-  
 pipérazinyl-4-propylamino-3-butyl-5-cyano-  
 4/3H/pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-  
 pipérazinyl-4-propylamino-3-cyclohexyl-5-acetyl-4/3H/pyrimidone, la 2-/4-(1-/2-chloro-phényle)-  
 40 pipérazinyl-4-butylamino-3-éthyl-4-benzoyl-4/3H/pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényle)-  
 pipérazinyl-4-

propylamino-3-(4-diméthylamino-phényl)-5-butyryl-4/3H/7-pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-5-nitroso-6-benzyl-4/3H/7-pyrimidone, la 2-/3-(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylmercapto-5-nitro-6-propyl-4/3H/7-pyrimidone, la 2-/2-(1-/2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercapto-5-éthyl-6-hydroxy-4/3H/7-pyrimidone, la 2-/N-éthyl-N-(2-/1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4/7-éthyl)-amino-6-butyl-4/3H/7-pyrimidone, la 2-/N-buty-N-(3-/1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4/7-propyl)-amino-6-phényl-4/3H/7-pyrimidone, la 2-/N-buty-N-(3-/1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4/7-propyl)-amino-3-éthyl-6-méthyl-4/3H/7-pyrimidone, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-6-diméthylamino-4/3H/7-pyrimidone.

Les substances de départ utilisées dans les procédés a) à k) ci-dessus, sont connues ou sont préparées selon des méthodes connues en elles-mêmes. Des procédés de préparation des substances de départ qui répondent aux formules générales II, III et V sont décrits dans D.J. Brown, "The Pyrimidines", Interscience Publ., J. Wiley & Sons, New York-London 1962, Suppl. I, 1970 et dans R.C. Elderfield, "Heterocyclic Compounds", Vol. VI, Wiley & Sons, New York-London 1957, Chapitres VII et VIII. Les composés qui répondent à la formule IV peuvent être obtenus à partir des 1-aryl-pipérazines correspondantes : lorsque X représente un atome de soufre, par réaction avec des composés de formule HS-A-Hal dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, lorsque X représente un groupement  $-N(R^4)-$ , par réaction de  $\omega$ -bromo-alcoyl-phtalimides et coupure du reste acide phtalique par hydrazinolyse et éventuellement introduction de  $R^4$  par acylation, suivie de la réduction de l'acylamine obtenue, à l'aide d'un hydrure métallique.

L'on obtient les composés de formule VI par exemple en faisant réagir la 1-aryl-pipérazine correspondante avec une chlorhydrine ou une bromhydrine et transformation de la 1-( $\omega$ -hydroxyalcoyl)-4-aryl-pipérazine obtenue de la sorte, en ester réactif, par exemple en ester de l'acide chlorhydrique, en mettant en œuvre des méthodes connues en elles-mêmes, par exemple par traitement par du chlorure de thionyle.

L'on obtient les composés de formule VII par exemple par phosgénéation ou par thiophosgénéation de composés de formule  $NC-W-NH_2$ .

Les composés de formule VIII peuvent être obtenus en mettant

en oeuvre le procédé qui sera décrit plus loin, à partir d'un composé de formule générale VII que l'on fait réagir avec un composé de formule IV dans laquelle X représente un groupement  $-N(R^4)-$ .

5 Les composés qui répondent à la formule générale X dans lesquels W représente un reste vinylène, peuvent être préparés à partir de nitriles d'acides  $\beta$ -oxo-alcanecarboxyliques substitués de façon appropriée, et d'ammoniaque, tandis que les composés de formule générale X dans lesquels W représente un groupement o-phényle ou naphtylène, peuvent être préparés à partir des composés de formule  $NC-W-NO_2$ , par réduction.

Les isothiocyanates de formule XI peuvent être obtenus en faisant réagir des composés de formule IV dans lesquels  $-X-$  représente un groupement  $-NH-$ , avec du sulfure de carbone, et en 15 oxydant les acides dithiocarbamiques obtenus, à l'aide d'un hypohalogénite, par exemple à l'aide d'hypochlorite de sodium.

Les composés de formule XII dans lesquels P a la signification représentée par la formule XIIa, sont obtenus en faisant réagir des composés de formule II avec des N-acétyl-alcoylène-20 diamines et en coupant ensuite le groupement acétyle, ou bien en faisant réagir des composés de formule V avec le  $N-(\omega\text{-chloroalcoyl})$ -acétamide et en coupant ensuite le groupement acétyle. L'on peut également utiliser le reste N-bornylène-(2) comme groupement de protection à la place du groupement N-acétyle (cf. la 25 demande de brevet allemand publiée (OS) 1 770 557).

Les composés de formule XIII dans lesquels Q a la signification représentée par la formule XIIa, peuvent être obtenus à partir d'amines de formule XII dans lesquelles P correspond à la formule XIIa, et d'éthylènechlorhydrine.

30 L'on peut obtenir un composé de formule générale XIV en faisant réagir un composé de formule XII dans lequel P a la signification représentée par la formule XIIa, avec un halogénure de 2-arylamino-éthyle.

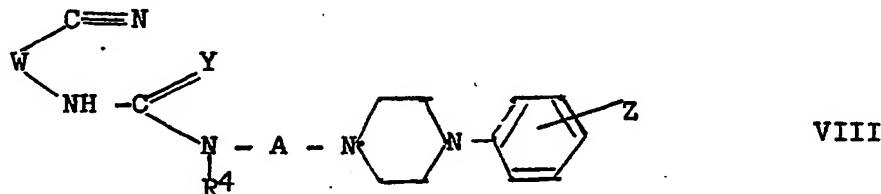
L'on peut obtenir des composés de formule générale XVI dans 35 lesquels X est un atome d'oxygène, de la même manière que dans les procédés a) ou b) ci-dessus à partir de composés de formule II ou III et d'un composé de formule  $HO-A-OH$ , tandis que lorsque X est un atome de soufre, l'on peut procéder comme dans le procédé c) à partir de composés de formule V et d'un composé de formule 40  $HO-A-OH$ , et transformation ultérieure du groupement hydroxy- en un

groupement hydroxy- estérifiée réactif. Les composés de formule XIX sont obtenus, lorsque X représente un groupement  $-NH-$ , à partir d'un composé de formule XI que l'on fait réagir avec un composé de formule  $RNH_2$ , après quoi l'on procède à la méthylation du groupement  $SH-$ , par exemple à l'aide d'iodure de méthyle en solution

5 alcaline, et réaction du composé obtenu, avec de l'ammoniaque, tandis que lorsque X est un atome de soufre, l'on obtient les composés de formule XIX par alcoylation de la thiourée avec un composé de formule VI.

10 La présente invention a également pour objet de nouveaux dérivés d'arylpiréazinylalcoylurée qui répondent à la formule générale VIII, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques ; dans la formule VIII ci-après :

15



20 W représente un groupement 1,2-phénylène ou 1,2-naphtylène ou encore 2,3-naphtylène éventuellement substitué par un ou par plusieurs restes  $R^1$  identiques ou différents, ou par un groupement alcoylène-dioxy- comportant de 1 à 2 atomes de carbone,

25  $R^1$  représente un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, alcény- le, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, compor- tant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, un groupement phénylalcoyle dans lequel le reste alcoyle à chaîne droite ou rami- fiée peut comporter de 1 à 6 atomes de carbone, un reste aryle,

30 un groupement carboxy- ou un groupement carboxyalcoyle comportant jusqu'à 7 atomes de carbone, ou un dérivé fonctionnel de tels groupements, un groupement hydroxy- ou mercapto-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le reste alcoyle peut contenir jusqu'à 4 atomes de carbone,

35 un atome d'halogène, tel qu'un atome de fluor ou d'iode, et plus particulièrement un atome de chlore ou de brome,

un groupement nitro- ou nitroso-, un groupement alcanoyle comportant de 1 à 7 atomes de carbone,

un groupement aroyle ou aralcanoyle dans lequel le reste alcanoyle peut contenir de 1 à 7 atomes de carbone ;

A représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

5 Y représente un atome d'oxygène ou de soufre,

R<sup>4</sup> représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou bien, également, un atome d'hydrogène lorsque Y représente un atome d'oxygène, et

Z représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs groupements

10 alcoyle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, contenant de 1 à 4 atomes de carbone, des groupements trifluorométhyle ou des atomes de fluor, de chlore ou de brome.

Les substituants désignés par W, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, A et Z dans la formule générale VIII ont, en outre, les mêmes significations que celles

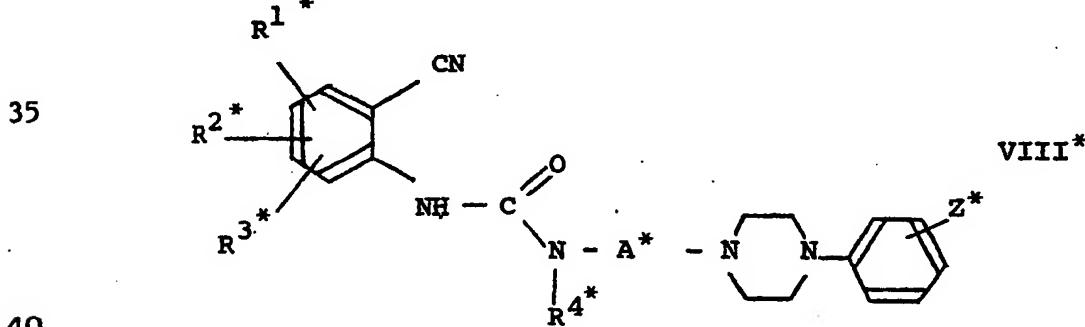
15 qui ont été indiquées plus haut.

Les composés de formule générale VIII conformes à la présente invention, possèdent des propriétés pharmacologiques de grande valeur, notamment une action hypotensive et analgésique, qui sont comparables aux propriétés précitées des dérivés de pyrimidone-(4)

20 de formule générale I. Les nouveaux composés et leurs sels pharmacologiquement compatibles, avec des acides minéraux ou organiques, peuvent de ce fait être utilisés en tant que produits thérapeutiques de grande valeur. Ils constituent cependant également des produits intermédiaires précieux pour la préparation d'autres composés, en particulier de composés pharmacologiquement actifs, comme, par exemple, pour la préparation de dérivés de pyrimidone-(4) qui répondent à la formule générale I.

Dans cette classe de composés, l'on donne une préférence particulière aux dérivés d'arylpipérazinylalcoylurée qui répondent

30 à la formule générale VIII\* et à leurs formes tautomères possibles, ainsi qu'à leurs sels avec des acides minéraux ou organiques ; dans la formule générale VIII\* ci-après :



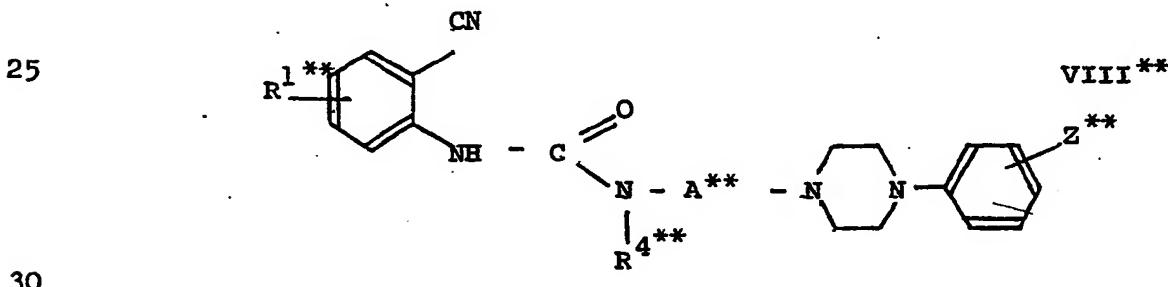
A\* représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée comportant de 2 à 4, et de préférence de 2 à 3, atomes de carbone,

R<sup>4</sup>\* représente un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 4 atomes de carbone,

Z\* représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore, un groupement alcoyle, méthyle de préférence, ou un groupement alcoxy-, comportant de 1 à 4 atomes de carbone,

R<sup>1</sup>\*, R<sup>2</sup>\* et R<sup>3</sup>\* sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- comportant de 1 à 6, et de préférence de 1 à 4, atomes de carbone, un groupement phényle, un groupement carboxy-, carboxyméthyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, un groupement carbamoyle de préférence non substitué ou un groupement cyano-, un groupement hydroxy-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le reste alcoyle peut comporter de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupement alcanoyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, le groupement benzoyle ou le groupement benzyle,

et principalement des composés qui répondent à la formule générale VIII\*\* ci-dessous, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques :



dans laquelle :

R<sup>1</sup>\*\* représente un atome d'hydrogène, un à deux groupements alcoyle et/ou alcoxy- saturés comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence des groupements méthyle, éthyle, méthoxy- et/ou éthoxy-, et/ou des atomes de chlore ou de brome, en particulier en position 6- et/ou 7-, ou trois groupements méthoxy-, de préférence en positions 6-, 7- et 8-,

R<sup>4</sup>\*\* représente un groupement alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement méthyle ou éthyle,

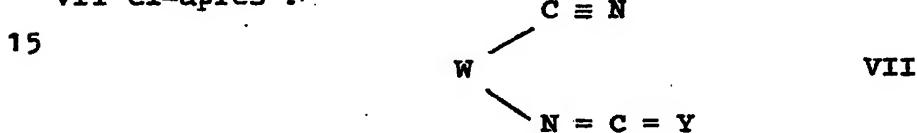
ou un atome d'hydrogène,

$A^{**}$  représente un groupement éthylène ou triméthylène, et

$Z^{**}$  représente un atome de fluor ou de chlore, de préférence en position ortho- ou para-, un groupement méthyle, de préférence en position méta-, ou un groupement méthoxy- ou éthoxy-, de préférence en position ortho-, ainsi, également, qu'un atome d'hydrogène.

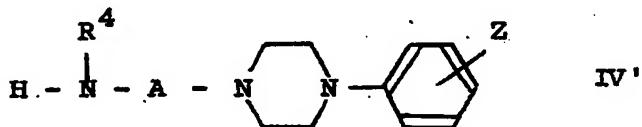
La présente invention a en outre pour objet des procédés de préparation de composés qui répondent à la formule générale VIII et 10 de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides organiques ou minéraux, lesquels procédés sont caractérisés en ce que :

a) l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale VII ci-après :  $C = N$



**dans laquelle :**

Y et W ont les significations mentionnées pour la formule VIII,  
20 avec un composé qui répond à la formule IV' ci-après :



25

**dans laquelle :**

A et Z ont les significations mentionnées pour la formule VIII, et

$R^4$  représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée comportant de 1 à 6 atomes de carbone ou, lorsque Y qui se

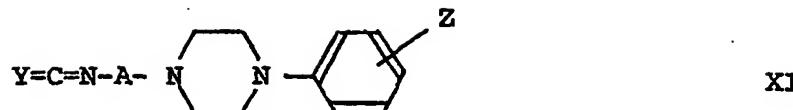
30 trouve dans la formule VII représente un atome d'oxygène, R<sup>4</sup> peut également être un atome d'hydrogène ;

b) ou bien, dans le cas où l'on désire préparer des composés de formule générale VIII dans lesquels  $R^4$  est un atome d'hydrogène et les autres restes ont la signification susdite, l'on fait réa- 35 gir un composé qui répond à la formule générale X ci-après :



dans laquelle  $W$  a les mêmes significations que celles mentionnées pour la formule VIII,

40 avec un composé qui répond à la formule XI ci-après :



dans laquelle :

Y est un atome d'hydrogène et

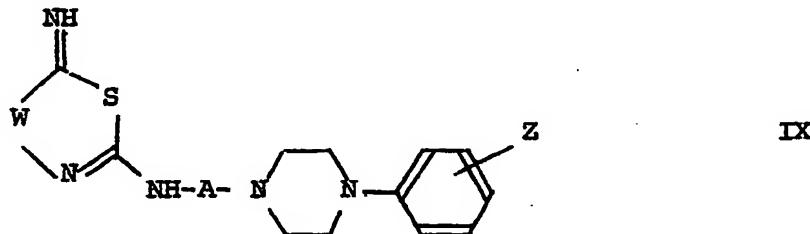
A et Z ont les significations mentionnées pour la formule VIII,  
 et l'on transforme, si on le désire, un composé libre obtenu en  
 10 ses sels, ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre sel,  
 par exemple en un sel pharmacologiquement compatible.

La réaction du composé de formule VII avec le composé de formule IV,  
 conformément au procédé a), est effectuée dans un solvant or-  
 ganique non polaire tel, par exemple, qu'un hydrocarbure, en par-  
 15 ticulier le benzène, le toluène ou le xylène, ou dans un hydrocar-  
 bure halogéné tel que le chloroforme ou le trichloréthylène, ou  
 bien également dans un solvant polaire, par exemple dans une cé-  
 tone telle que l'acétone, ou dans un amide d'acide gras fortement  
 polaire, tel que le diméthylformamide, à des températures compri-  
 20 ses entre 0° C et 150° C, de préférence à la température d'ébulli-  
 tion du solvant. La réaction conforme au procédé b) est réalisée  
 de préférence dans un solvant organique inerte tel que, par exemple,  
 l'un de ceux qui ont été mentionnés plus haut, le cas échéant à  
 température élevée, de préférence à la température d'ébullition  
 25 du solvant.

La présente invention a également pour objet de nouvelles  
 1,3-thiazines substituées par une base, qui répondent à la formule  
 générale IX ci-après, et leurs sels avec des acides minéraux ou  
 organiques :

30

35



dans laquelle :

A représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou rami-  
 fiée comportant de 1 à 6 atomes de carbone,

40 Z représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs groupements

alcoyle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée comportant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, des groupements trifluorométhyle ou des atomes de fluor, de chlore ou de brome, W représente un reste vinylène :

5



ou un groupement 1,2-phénylène ou 1,2-naphtylène ou encore 2,3-naphtylène, éventuellement substitué par un ou plusieurs restes  $R^1$  identiques ou différents, ou par un groupement alcoylènedioxo- comportant de 1 à 2 atomes de carbone,  $R^1$  et  $R^2$  étant identiques ou différents et représentant un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, alcényle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, qui comporte de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, un groupement phénylalcoyle dans lequel le reste alcoyle à chaîne droite ou ramifiée peut comporter de 1 à 6 atomes de carbone, un reste aryle, un groupement carboxy- ou un groupement carboxyalcoyle comportant jusqu'à 7 atomes de carbone, ou un dérivé fonctionnel de ces groupements, un groupement hydroxy-, ou mercapto-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le reste alcoyle peut contenir jusqu'à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène tel qu'un atome de fluor ou d'iode, et plus particulièrement un atome de chlore ou de brome, un groupement nitro- ou nitroso-, un groupement alcanoyle comportant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupement aroyle ou aralcanoyle, dans lequel le reste alcanoyle peut contenir de 1 à 7 atomes de carbone.

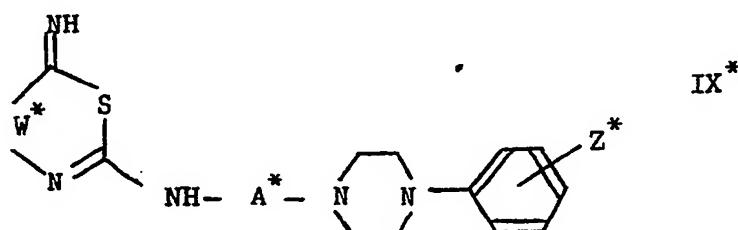
Les substituants désignés par W,  $R^1$ ,  $R^2$ , A et Z dans la formule générale IX ont, par ailleurs, les significations mentionnées plus haut.

Les composés de formule générale IX conformes à la présente invention, possèdent des propriétés pharmacologiques de grande valeur, telles qu'une action hypotensive et une action analgésique qui sont comparables aux propriétés susmentionnées des dérivés de la pyrimidone-(4) de formule générale I. C'est la raison pour laquelle les nouveaux composés et leurs sels pharmacologiquement compatibles avec des acides minéraux ou organiques sont utilisés

en tant qu'agents thérapeutiques de grande valeur. Ils constituent cependant également des produits intermédiaires précieux pour la préparation d'autres composés, en particulier de composés pharmacologiquement actifs, comme, par exemple, pour la préparation de dérivés de pyrimidone -(4) de formule générale I.

Dans cette classe de composés, ceux qui sont particulièrement préférés sont les 1,3-thiazines de formule générale IX\* ci-après et leurs sels avec des acides organiques ou minéraux :

10



15

dans laquelle :

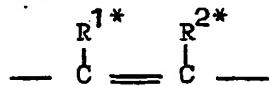
20

A\* représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée comportant de 2 à 4, et de préférence de 2 à 3, atomes de carbone,

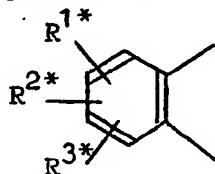
25 Z\* représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore, un groupement alcoyle, de préférence méthyle, ou un groupement alcoxy- comportant de 1 à 4 atomes de carbone,

30

W\* représente un reste vinylène



ou un reste o-phénylène :



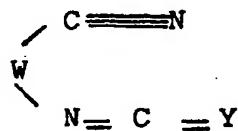
35

dans lesquels R<sup>1\*</sup>, R<sup>2\*</sup> et R<sup>3\*</sup> sont identiques ou différents ou représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- comportant de 1 à 6, et de préférence de 1 à 4, atomes de carbone, un groupement phényle, un groupement carboxy-, carboxyméthyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, carbamoyle de préférence non substitué ou cyano-, un groupement hydroxy-, un groupement amino-,

40

5 alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le groupement alcoyle peut comporter de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupement alcanoyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, le groupement benzoyle ou le groupement benzyle.

La présente invention a par ailleurs pour objet un procédé de préparation de composés de formule générale IX et de leurs sels avec des acides organiques ou minéraux, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale 10 VII ci-après :



VII

15 dans laquelle Y et W ont les significations mentionnées en liaison avec la formule IX,

avec un composé qui répond à la formule IV'' ci-après :



IV''

20

dans laquelle A et Z ont les significations mentionnées en liaison avec la formule IX, et l'on transforme, si on le désire, un composé libre obtenu en ses sels ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre sel, en particulier en un sel pharmacologiquement compatible.

La réaction du composé de formule VII avec le composé de formule IV'' est effectuée dans un solvant organique non-polaire tel, par exemple, qu'un hydrocarbure, notamment le benzène, le toluène ou le xylène, ou un hydrocarbure halogéné tel que le chloroforme ou le trichloréthylène, à des températures comprises entre 30 0° C et 150° C, et de préférence à la température d'ébullition du solvant.

35 Selon les conditions de la réaction, l'on obtient les nouveaux composés à l'état libre ou sous la forme de leurs sels, ces formes pouvant être transformées les unes dans les autres d'une manière connue en elle-même. La préparation de sels, en particulier de sels non toxiques, pharmacologiquement compatibles, avec des acides minéraux ou organiques, peut être réalisée à la manière usuelle, par exemple par traitement des bases libres par la quantité 40 requise d'acide, ou par traitement par des échangeurs d'anions

appropriés. Parmi les acides minéraux que l'on peut mettre en oeuvre, l'on peut citer, par exemple : les hydracides tels que l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique, ainsi que l'acide sulfurique, l'acide phosphorique ou l'acide amidosulfonique. Parmi 5 les acides organiques, l'on mentionnera à titre d'exemples : l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide lactique, l'acide glycolique, l'acide gluconique, l'acide oxalique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide succinique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide acéturique, l'acide benzoïque, l'acide salicylique, 10 que l'acide pamoïque, l'acide méthanesulfonique, l'acide <sup>9</sup>-hydroxy-éthanesulfonique, l'acide polygalacturonique, l'acide polyvinylcarbonique ou l'acide éthylènediaminetétracétique.

Les sels des composés conformes à la présente invention peuvent 15 être aisément ou difficilement solubles dans l'eau, les sels difficilement solubles pouvant être utilisés en particulier pour la préparation de formes retard des composés conformes à la présente invention.

L'invention se rapporte également aux modes de réalisation des 20 procédés dans lesquels l'on part d'un composé que l'on peut obtenir en tant que produit intermédiaire au cours de l'un quelconque des stades du procédé, après quoi l'on réalise les stades complémentaires du procédé, ou bien l'on interrompt le procédé à l'un quelconque de ces stades, ou bien l'on prépare un composé utilisé 25 comme substance de départ, dans les conditions de la réaction, ou bien on l'utilise sous la forme d'un dérivé réactif ou d'un sel.

L'on utilise comme substances de départ pour les procédés qui 30 font l'objet de la présente invention, de préférence des substances qui conduisent aux composés mentionnés plus haut comme présentant une valeur particulièrement grande.

L'on peut préparer des médicaments qui contiennent un ou plusieurs des composés conformes à la présente invention sous la forme de leurs bases libres ou sous celle d'un sel d'addition avec un acide, pharmacologiquement compatible, en tant que constituant actif, le cas échéant également en mélange avec d'autres substances pharmacologiquement actives. Ces médicaments peuvent être préparés à la manière usuelle, en combinant le constituant actif avec 35 un véhicule pharmaceutique tel qu'une charge, un diluant, un correctif et/ou d'autres constituants usuels des médicaments. Les médicaments peuvent être préparés, par exemple, sous forme solide, 40 en tant que comprimés ou que capsules, ou sous forme liquide, en

solutions ou en suspensions. Le véhicule pharmaceutique peut également contenir les additifs usuels de dilution ou de réalisation de comprimés, notamment de la poudre de cellulose, de l'amidon de maïs, du lactose et du talc, ainsi qu'il est usuel de les mettre 5 en oeuvre dans les buts précités.

La fabrication des préparations pharmaceutiques est réalisée d'une manière connue en elle-même, par exemple en mettant en oeuvre les procédés classiques de mélange, de granulation ou de dragéification. Les préparations pharmaceutiques comprennent environ 0,1% 10 à 75%, et de préférence environ 1% à 50%, du constituant actif. L'administration peut avoir lieu par voie entérale, par exemple par voie orale, ou par la voie parentérale, les doses unitaires étant comprises entre 1 et 100 mg, et de préférence entre 10 et 50 mg de constituant actif. Les doses indiquées peuvent être administrées une à quatre fois par jour, par exemple aux repas et/ou 15 le soir. La dose unitaire, la fréquence d'administration et la durée du traitement sont, par ailleurs, déterminées par la nature et la gravité de la maladie.

La présente invention a en conséquence également pour objet 20 des médicaments, en particulier pour le traitement de l'hypertension, lesquels médicaments sont caractérisés par leur teneur en un ou en plusieurs des composés conformes à la présente invention, à l'état libre ou sous la forme de leurs sels pharmacologiquement compatibles ; la présente invention a également pour objet la préparation de ces médicaments.

EXEMPLE D'UNE CHARGE POUR LA FABRICATION DE 75 000 COMPRIMES

CONTENANT 20 mg DE CONSTITUANT ACTIF

Constituants :

1,500 kg de 2-[3-(1-[2-méthoxy-phényl]-pipérazinyl-4)-propylamino]-6,7-diméthoxy-4/[3H]-quinazolone  
30 6,000 kg d'amidon de maïs  
4,875 kg de lactose  
0,225 kg de silice amorphe  
0,300 kg de laurylsulfate de sodium  
35 0,375 kg de polyvinylpyrrolidone  
1,200 kg de pectine  
0,375 kg de talc  
0,150 kg de stéarate de magnésium  
15,000 kg

40 L'on mélange le constituant actif, l'amidon de maïs, le lac-

tose, la silice amorphe et le laurylsulfate de sodium, et on les tamise. L'on humecte ce mélange d'une solution de la polyvinyl-pyrrolidone dans 2,4 l d'alcool, et on le granule par passage à travers un tamis dont la largeur de mailles est de 1,25 mm. L'on 5 sèche le granulat à 40° C et on le mélange avec la pectine, le talc et le stéarate de magnésium. Ce mélange est comprimé sur une machine circulaire à fabriquer des comprimés, pour donner lieu à des comprimés de 8 mm de diamètre, qui pèsent 200 mg.

EXEMPLE D'UNE CHARGE POUR LA FABRICATION DE 200 000 capsules

10

CONTENANT 20 mg DE CONSTITUANT ACTIF

Constituants :

4,000 kg de 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propyl-amino-6,7-diméthoxy-4/ $3H$ -quinazolone

15,990 kg de cellulose microcristalline

15 0,010 kg de silice amorphe

20,000 kg

L'on mélange intimement le constituant actif sous une forme finement pulvérisée, la cellulose microcristalline et la silice amorphe non comprimée, et l'on introduit le mélange dans 20 des capsules en gélatine dure de format 4.

Les exemples qui vont suivre sont donnés à titre d'illustration de l'invention, dont ils ne constituent cependant pas une limitation.

EXEMPLES

25

EXEMPLE 1  
2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-3-phényl-6,7-diméthoxy-4/ $3H$ -quinazolone (a)

L'on chauffe 5 g (0,0158 mole) de 2-chloro-3-phényl-6,7-diméthoxy-4/ $3H$ -quinazolone et 11,8 g (0,0474 mole) de 1-(3-amino-propyl)-4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine conjointement avec 80 ml d'éthanol durant 8 heures dans un autoclave à agitation, à 130° C. Après refroidissement l'on concentre la solution limpide sous vide, l'on reprend le résidu par du chloroforme et on l'épuise totalement à l'aide d'acide chlorhydrique 2N. L'on ajuste le pH de la solution dans l'acide chlorhydrique, à pH 8 à l'aide d'une solution aqueuse d'ammoniaque, ce qui provoque la précipitation du produit à l'état cristallin ; ce dernier est alors séparé par essorage. Après séchage sous vide et cristallisation dans de l'éthylester de l'acide acétique, l'on obtient 6,0 g de 40 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-3-phényl-

6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolone, qui fond à 163-164° C (rendement : 72% de la théorie).

L'on obtient de la même manière, en mettant en œuvre les produits de départ appropriés, la 2-/N-éthyl-2-(1-/2-méthoxy-phényl)-5-pipérazinyl-4)-éthylamino/-3-butyl-6,7-diméthoxy-4/3H/quinazolone; le point de fusion du chlorhydrate est de 221-222° C (dans un mélange d'éthylester de l'acide acétique et de chloroforme) ; le rendement est de 15% de la théorie.

EXEMPLE 2-2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-méthyl-4/3H/Pyrimidone (a)

L'on mélange intimement ensemble 3,12 g (0,02 mole) de 2-méthylmercapto-6-méthyl-4/3H/Pyrimidone et 6,24 g (0,025 mole) de 1-(3-aminopropyl)-4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine, et l'on chauffe durant 30 minutes à 180° C. L'on décompose la masse fondue 15 limpide à l'aide d'éthanol, après refroidissement à 80° C, l'on fait bouillir encore une fois pendant peu de temps, et l'on sépare par essorage le produit, après refroidissement. Après séchage sous vide, l'on obtient 4,7 g de 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-méthyl-4/3H/Pyrimidone qui fond à 198° C 20 (rendement : 66% de la théorie).

L'on obtient de la même manière, en mettant en œuvre les produits de départ appropriés, les composés suivants :  
la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino/-5-chloro-6-méthyl-4/3H/Pyrimidone, qui fond à 155° C (dans un mélange 25 d'éthylester de l'acide acétique et d'éther de pétrole = 2/3) ; rendement : 58,5% de la théorie, (b)  
la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-amino-4/3H/Pyrimidone, qui fond à 170° C (dans un mélange d'éthylester de l'acide acétique et d'éther de pétrole = 2/3) ; rendement : 83% 30 de la théorie, (c)  
la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino/-5-carbéthoxy-4/3H/Pyrimidone, qui fond à 168° C (dans un mélange d'acétone et d'éther de pétrole = 1/4) (d) rendement : 81% de la théorie, la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-benzyl-35 4/3H/Pyrimidone, qui fond à 132° C (dans de l'acétone) ; rendement : 82,5% de la théorie, (e)  
la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-méthyl-5-butyl-4/3H/Pyrimidone, qui fond à 140° C (dans de l'acétone) ; rendement : 86% de la théorie, (f)  
40 la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-pro-

pyl-4/3H/-pyrimidone, qui fond à 132° C (dans un mélange d'acétone et de méthanol = 1/1) ; rendement 85% de la théorie, (g)  
 la 2-3-(1-2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-5-cyano-4/3H/-pyrimidone, qui fond à 167° C (dans un mélange de chloroforme et de méthanol = 2/3) ; rendement : 78% de la théorie,  
 5 la 2-2-(1-3-chloro-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylamino-3-allyl-5-éthoxycarbonyl-4/3H/-pyrimidone (il se fait avec l'acide maléique fond à 151° C (dans de l'éthanol) ; rendement : 91% de la théorie,  
 10 la 2-4-(1-2-chloro-phényl)-pipérazinyl-4)-butylamino-3-phénéthyl-5-éthoxycarbonyl-4/3H/-pyrimidone, sous forme d'huile ; rendement : 72,5% de la théorie, (j)  
 la 2-3-(1-2-éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylamino-3-éthyl-5-benzoyl-4/3H/-pyrimidone ; le chlorhydrate fond à 179-180° C ; rendement : 85% de la théorie, (k).  
 15 EXEMPLE 3 - 2-2-(1-2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercaptop-to-4/3H/-quinazolone (a)

L'on dissout 3,56 g (0,02 mole) de 2-mercaptop-4/3H/-quinazolone dans 20 ml de diméthylformamide anhydre et l'on ajoute à cette solution 1,2 g (0,02 mole) d'une suspension à 50% d'hydrure de sodium dans de l'huile minérale. Une fois le dégagement d'hydrogène terminé, l'on ajoute goutte à goutte, sous agitation, une solution de 5,1 g (0,02 mole) de 1-(2-chloréthyl)-4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine dans 20 ml de diméthylformamide, et l'on chauffe ensuite le mélange durant une heure à 80° C. Le mélange réactionnel est dilué par 500 ml d'eau, totalement épuisé à l'aide de chloroforme, après quoi l'extrait est séché sur du carbonate de potassium calciné, et il est évaporé sous vide. Le résidu est cristallisé dans un mélange 1:1 de cyclohexane/éthylester de l'acide acétique. L'on obtient 3,9 g de 2-2-(1-2-méthoxy-phényl)-4/3H/-quinazolone qui fond à 155° C (rendement : 49,2% de la théorie).

L'on obtient de la même manière, en mettant en oeuvre les produits de départ appropriés, les composés suivants :  
 la 2-2-(1-2-éthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercaptop-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone, qui fond à 172-173° C (dans du méthanol) ; rendement : 36% de la théorie, (b)  
 35 la 2-3-(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylmercaptop-3-isopropyl-6,7-diméthoxy-4/3H/-quinazolone ; point de fusion du maléate : 168° C (dans un mélange d'éthylester de l'acide acétique et de chloroforme). Rendement : 50,1% de la théorie., (c)

La 2- $\sqrt{2}$ -(1- $\sqrt{2}$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylmercaptopo-6,7-diméthoxy-4/ $3\text{H}$ -quinazolone, qui fond à 196-197° C (dans du méthanol) ; rendement : 49,4% de la théorie, (d).

5 La 2-[3-(1-<sup>2</sup>-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercaptopo]-  
6,7-diméthoxy-4/<sup>3</sup>H-quinazolone, qui fond à 179-180° C (dans du  
méthanol) ; rendement : 25,6% de la théorie, (e).

La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{3}$ -méthyl-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercaptop-6,7-diméthoxy-4 $\sqrt{3H}$ -quinazolone, qui fond à 230-231° C ; (dans du méthanol) ; rendement : 29,4% de la théorie, (f).

10 La 2- $\langle$ 3-(1- $\langle$ 2-méthoxy-phényle $\rangle$ -pipérazinyl-4)-propylmercaptop $\rangle$ -3-butyl-6,7-diméthoxy-4/ $\langle$ 3H $\rangle$ -quinazolone, sous forme d'huile ; l'oxalate fond à 151° C (dans un mélange 95:5 d'ester acétique et de méthanol) ; rendement : 27,1% de la théorie, (g).

15 La 2-*β*-(1-*β*-2-méthoxy-phényl*γ*-pipérazinyl-4)-propylmercaptop*β*-3-phénéthyl-6,7-diméthoxy-4*β*H-quinazolone, sous forme d'huile, (h) le maléate fond à 149-150° C (dans un mélange 95:5 d'ester acétique et de chloroforme ; le rendement est de 42,2% de la théorie.

La 2-*[(1-2-méthoxy-phényl)pipérazinyl-4]-propylmercapto*-3-cyclohexyl-5-acétyl-4/<sup>3H</sup>-pyrimidone, sous forme d'huile, (i); 1'oxalate fond à 181-182° C (dans du méthanol); le rendement est de 16,1% de la théorie.

de : 66,1% de la théorie.  
 La 2-3-(1-2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto7-5-butyl-6-méthyl-43H-pyrimidone, qui fond à 121° C (dans de l'éthanol) : le rendement est de 39,5% de la théorie. (i)

25 La 2-(3-(1- $\beta$ -méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto-3-butyl-5-benzoyl-4H-pyrimidone, sous forme d'huile ; le rendement est de 60.9% de la théorie. (k).

La 2- $\sqrt{3}$ -(1- $\sqrt{3}$ -méthyl-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercapto- $\sqrt{3}$ -benzyl-5-éthoxycarbonyl-4 $\sqrt{3}$ H-pyrimidone, sous forme d'huile ; le rendement est de 46,1% de la théorie. (1).

La 2- $\beta$ -(1- $\beta$ -2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-4)-propylmercaptopro-3-éthyl-6-méthoxycarbonylméthyl-4 $\beta$ 3H-pyrimidone, sous forme d'huile ; le rendement est de 53,4% de la théorie. (m).

EXEMPLE 4 - 2-(2-(1-phénylpipérazinyl-4)-éthylamino)-6,7-diméthoxy-4/3H-quinazolinethione (a)

a) L'on fait bouillir à reflux durant 30 minutes, 12,9 g (0,0585 mole) de 2-isothiocyanato-4,5-diméthoxy-benzonitrile et 12,0 g (0,0585 mole) de 1-(2-amino-éthyl)-4-phényl-pipérazine, dans 100 ml de benzène anhydre. L'on refroidit le mélange réactionnel à 20° C, l'on sépare par essorage le produit cristallin, l'on

sèche et l'on extrait à chaud à l'aide de méthanol, au moyen d'une colonne de carton Thiele. L'on obtient 21,3 g de 2- $\beta$ -(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino-4-imino-6,7-diméthoxy-3,4-dihydro-benzo[3,1]thiazine qui fond à 185-186° C ; le rendement est de 5 85,5% de la théorie.

b) L'on dissout 5 g de la 2- $\beta$ -(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino-4-imino-6,7-diméthoxy-3,4-dihydro-benzo[3,1]thiazine dans 50 ml de monoéthyléther d'éthylèneglycol, l'on ajoute à cette solution 10 ml d'une solution méthanolique à 30% d'hydroxyde de benzyl-10 triméthylammonium, et l'on chauffe durant 10 minutes au bain d'eau bouillante. L'on dilue la solution refroidie par 100 ml d'eau, on lui ajoute du charbon actif, on filtre et on ajuste le pH à 6,5 à l'aide d'acide acétique. L'on épouse la solution aqueuse par du chlorure de méthylène, l'on sèche la phase dans le chlorure 15 de méthylène, sur du sulfate de sodium calciné, et on la concentre sous vide. Le résidu est extrait à chaud par de l'acétone, d'une colonne en carton Thiele. L'on obtient 3,5 g de 2- $\beta$ -(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione qui fond à 213-214° C ; le rendement est de 70% de la théorie.

c) L'on dissout 5 g de la benzo[3,1]thiazine décrite en a), dans 50 ml de triamide de l'acide hexaméthylphosphorique, l'on ajoute à cette solution, 1,6 g d'hydroxyde de potassium dans 10 ml d'éthanol, et l'on chauffe durant 10 minutes à 100° C. L'on dilue la solution par 100 ml d'eau et on la traite comme décrit en b) 25 ci-dessus. L'on obtient 4,15 g de 2- $\beta$ -(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione qui fond à 212-214° C ; le rendement est de 83% de la théorie.

L'on obtient de la même manière, en mettant en œuvre les produits de départ appropriés, la 2- $\beta$ -(1-4-fluoro-phényl)-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione qui fond à 214° C (dans du méthanol), avec un rendement de 24,8% de la théorie. (b)

EXAMPLE 5 - 2- $\beta$ -(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthoxy-4[3H]-quinazolinethione (a)

35 L'on fait bouillir à reflux durant 20 minutes, ensemble, 11,0 g (0,05 mole) de 2-isothiocyanato-4,5-diméthoxy-benzonitrile et 11,7 g (0,05 mole) de 1-(3-amino-propyl)-4-m-tolyl-pipérazine, dans 150 ml d'acétone. Après refroidissement du mélange réactionnel à -10° C, l'on sépare par essorage le précipité cristallin, 40 et on le cristallise à deux reprises dans de l'éthanol. L'on ob-

tient 19,3 g de 2- $\text{--}(1\text{-m-tolyl-pipérazinyl-4})$ -propylamino- $\text{--}6,7\text{-diméthoxy-4/3H--}$ quinazolinethione qui fond à 206-207° C ; le rendement est de 92% de la théorie.

L'on obtient de la même manière, en mettant en oeuvre les produits de départ appropriés, les composés suivants :

5 la 2- $\text{--}(1\text{-2-méthoxy-phényl})$ -pipérazinyl-4)-butylamino- $\text{--}6,7\text{-diméthoxy-4/3H--}$ quinazolinethione, qui fond à 207-208° C (dans du méthanol) ; rendement : 90% de la théorie ; (b)

10 la 2- $\text{--}(1\text{-2-chloro-phényl})$ -pipérazinyl-4)-butylamino- $\text{--}6,7\text{-diméthoxy-4/3H--}$ quinazolinethione, qui fond à 217-218° C (dans le méthanol) ; rendement : 86% de la théorie ; (c)

15 la 2- $\text{--}(1\text{-2-éthoxy-phényl})$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\text{--}6,7\text{-diméthoxy-4/3H--}$ quinazolinethione, qui fond à 203° C (dans le méthanol) ; rendement : 64% de la théorie ; (d)

20 la 2- $\text{--}(1\text{-2-éthoxy-phényl})$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\text{--}7\text{-méthyl-4/3H--}$ quinazolinethione, qui fond à 188° C (dans le chloroforme) ; rendement : 87% de la théorie ; (e)

25 la 2- $\text{--}(1\text{-2-éthoxy-phényl})$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\text{--}6,7\text{-diéthoxy-4/3H--}$ quinazolinethione, qui fond à 202° C (dans du méthanol) ; rendement : 85% de la théorie ; (f)

30 la 2- $\text{--}(1\text{-2-méthoxy-phényl})$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\text{--}6\text{-méthoxy-7-butoxy-4/3H--}$ quinazolinethione, qui fond à 189° C (dans de l'acétone) ; rendement : 43% de la théorie ; (g)

35 la 2- $\text{--}(1\text{-2-méthoxy-phényl})$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\text{--}7\text{-chloro-4/3H--}$ quinazolinethione, qui fond à 198,5-199,5° C (dans de l'éthyl-ester de l'acide acétique) ; rendement : 66% de la théorie ; (h)

40 la 2- $\text{--}(1\text{-2-méthoxy-phényl})$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\text{--}6,7\text{-méthylènedioxy-4/3H--}$ quinazolinethione, qui fond à 220° C (dans un mélange 3:1 d'éthanol et de chloroforme) ; rendement : 87,8% de la théorie ; (i)

la 2- $\text{--}(1\text{-2-éthoxy-phényl})$ -pipérazinyl-4)-éthylamino- $\text{--}6,7\text{-diméthoxy-4/3H--}$ quinazolinethione, qui fond à 189-190° C (dans de l'acétone) ; rendement : 78,7% de la théorie ; (j)

la 2- $\text{--}(1\text{-2-méthoxy-phényl})$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\text{--}6,7\text{-diméthoxy-4/3H--}$ quinazolinethione, qui fond à 209-210° C (dans le méthanol) ; rendement : 49% de la théorie ; (k)

la 2- $\text{--}(1\text{-2-chloro-phényl})$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\text{--}6,7\text{-diméthoxy-4/3H--}$ quinazolinethione, qui fond à 224° C (dans le méthanol) ; rendement : 85% de la théorie ; (l)

40 la 2- $\text{--}(1\text{-2-méthyl-phényl})$ -pipérazinyl-4)-propylamino- $\text{--}6,7\text{-}$

diméthoxy-4/3H7-quinazolinethione, qui fond à 219-220° C (dans le méthanol) ; rendement : 93% de la théorie ; (m).

la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl7-pipérazinyl-4)-propylamino7-6,7-diméthyl-4/3H7-quinazolinethione, qui fond à 139° C (dans le

5 méthanol) ; rendement : 87% de la théorie ; (n)

la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl7-pipérazinyl-4)-propylamino7-6-chloro-4/3H7-quinazolinethione, qui fond à 209-210° C (dans le méthanol) ; rendement : 89% de la théorie ; (o)

10 la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl7-pipérazinyl-4)-propylamino7-6-bromo-7-méthyl-4/3H7-quinazolinethione, qui fond à 212° C (dans un mélange 3:1 d'éthanol et de chloroforme) ; rendement : 92% de la théorie ; (p)

la 2-/3-(1-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-6,7,8-triméthoxy-4/3H7-quinazolinethione, qui fond à 177° C (dans le méthanol) ;

15 rendement : 75% de la théorie. (q)

EXEMPLE 6 - 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl7-pipérazinyl-4)-propylamino7-6,7-diméthoxy-4/3H7-quinazolone (a)

a) L'on fait bouillir à reflux durant 20 minutes dans 60 ml d'acétone anhydre, 4,08 g (0,02 mole) de 2-isocyanato-4,5-diméthoxy-benzonitrile et 4,98 g (0,02 mole) de 1-(3-amino-propyl)-4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine. L'on filtre la solution chaude à la trompe sur de la terre d'infusoires et on l'évapore sous vide. Le résidu est chromatographié sur du gel de silice neutre (0,05-0,2) à l'aide d'un mélange 9:1 de chloroforme et de méthanol.

25 L'on obtient à partir de l'éluat concentré, 8,1 g de résidu qui est à nouveau cristallisé dans de l'isopropanol. L'on obtient 5,1 g de 1-(2-cyano-4,5-diméthoxy-phényl)-3-(3-/1-(2-méthoxy-phényl)-pipérazinyl-47-propyl)-urée, qui fond à 151-154° C. La substance prend en masse à 158-162° C et fond à nouveau à 230° C.

30 b) L'on soumet à agitation durant 40 minutes à 40° C, 4,53 g (0,01 mole) de l'urée obtenue suivant a), avec 5,6 g (0,01 mole) de potasse caustique dans 10 ml d'éthanol et 1 ml de solution d'eau oxygénée à 10%, ce qui donne lieu à la formation d'un précipité jaunâtre. L'on verse le mélange réactionnel sur 200 ml d'eau glacée et l'on ajuste le pH à 7-7,5, à l'aide de 6 ml d'acide acétique glacial.

40 L'on épouse la solution aqueuse par du chloroforme, l'on sèche l'extrait sur du sulfate de sodium et l'on évapore sous vide. Le résidu est cristallisé dans de l'isopropanol. L'on obtient 3,4 g de 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl7-pipérazinyl-4)-propyl-

amino-7-6,7-diméthoxy-4/3H/7-quinazolone, qui fond à 234° C ; le rendement est de 75,1% de la théorie.

L'on obtient de la même manière, en mettant en oeuvre les produits de départ appropriés, les composés suivants :

5 la 2- $\text{C}_6\text{H}_4$ -fluoro-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino-7-6,7-diméthoxy-4- $\text{H}_3$ -quinazolone, qui fond à 249-250° C dans un mélange 4:1 d'éthylester de l'acide acétique et de dichlorométhane ; rendement : 44,5% de la théorie ; (b)

10 la 2- $\text{C}_6\text{H}_4$ -chlorophényl-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6,7-diméthoxy-4- $\text{H}_3$ -quinazolone, qui fond à 227-228° C (dans un mélange 9:1 d'éthylester de l'acide acétique et de dichlorométhane) ; rendement : 45,9% de la théorie ; (c)

15 la 2- $\text{C}_6\text{H}_4$ -éthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino-7-6,7-diméthoxy-4- $\text{H}_3$ -quinazolone, qui fond à 202-203° C (dans un mélange 95:5 d'éthylester de l'acide acétique et de dichlorométhane) ; rendement : 72,9% de la théorie ; (d)

20 la 2- $\text{C}_6\text{H}_4$ -méthyl-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6,7-diméthoxy-4- $\text{H}_3$ -quinazolone, qui fond à 228° C (dans de l'acétone) ; rendement : 52% de la théorie. (e)

EXEMPLE 7 - 2- $\text{C}_6\text{H}_4$ -(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6,7-diméthoxy-4- $\text{H}_3$ -quinazolone (a)

a) L'on dissout 2,0 g (0,0044 mole) de 2- $\text{C}_6\text{H}_4$ -(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6,7-diméthoxy-4- $\text{H}_3$ -quinazolinethione dans 40 ml de diméthylformamide qui contient 2,2 ml d'acide chlorhydrique 2N, et l'on ajoute 1 g d'oxyde de mercure - II à cette solution. Après l'avoir soumise à agitation durant une heure à 30° C, l'on dilue la suspension gris-clair par 200 ml d'eau, et l'on ajuste son pH à 7 à l'aide d'une solution saturée d'acétate de sodium. La suspension aqueuse est épuisée à l'aide de chloroforme, et l'extrait est concentré sous vide, après avoir été séché sur du sulfate de sodium. L'on cristallise le résidu dans un mélange 1:1 d'éthanol et d'éthylester de l'acide acétique. L'on obtient 1,5 g de 2- $\text{C}_6\text{H}_4$ -(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6,7-diméthoxy-4- $\text{H}_3$ -quinazolone qui fond à 184° C ; le rendement obtenu est de 78,1% de la théorie.

b) On mélange 0,5 g (0,0011 mole) du composé de départ utilisé en a) ci-dessus, dans 80 ml d'acide acétique à 80%, avec 0,5 g (0,0022 mole) d'oxyde d'argent-I, durant 30 minutes à 50° C. La solution réactionnelle est filtrée à la trompe sur de la terre d'infusoires, son pH est ajusté à 7 à l'aide de lessive de soude

2 N et le traitement est poursuivi comme décrit en a) ci-dessus. L'on obtient 0,3 g de 2-*β*-(1-m-tolyl-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6,7-diméthoxy-4*H*-quinazolone, qui fond à 183-184°C. Le rendement est de 62,5 % de la théorie.

5 EXEMPLE 8- 2-*β*-(1-*β*-méthoxy-phényle-pipérazinyl-4)-butylamino-7-6,7-diméthoxy-4*H*-quinazolone (a)

L'on met 11,3 g (0,0235 mole) de 2-*β*-(1-*β*-méthoxy-phényle-pipérazinyl-4)-butylamino-7-6,7-diméthoxy-4*H*-quinazolinethione en suspension dans 130 ml de monométhyléther d'éthylène glycol, et 10 l'on ajoute à cette suspension, 36 ml d'une lessive aqueuse de potasse à 10 %, ce qui donne lieu à la formation d'une solution limpide. L'on ajoute alors lentement, sous agitation, 13 ml d'une solution à 30 % d'eau oxygénée, tandis que la température ne doit pas dépasser 40°C. L'on poursuit encore l'agitation durant 10 minutes à 40°C, ce qui entraîne la décoloration presque totale de la solution, l'on dilue par 200 ml d'eau glacée et l'on ajuste le pH de la solution à 7, par addition d'acide acétique glacial. L'on épouse par du chlorure de méthylène, l'on sèche l'extrait sur du carbonate de potassium et on le concentre sous vide. L'on cristallise le résidu dans un mélange 1::1 d'éthanol et d'éthylester de l'acide acétique. L'on obtient 8,0 g de 2-*β*-(1-*β*-méthoxy-phényle-pipérazinyl-4)-butylamino-7-6,7-diméthoxy-4*H*-quinazolone, qui fond à 185°C (rendement : 73 % de la théorie).

L'on obtient de la même manière, en mettant en œuvre les 25 produits de départ appropriés, les composés suivants :  
la 2-*β*-(1-chloro-phényle-pipérazinyl-4)-butylamino-7-6,7-diméthoxy-4*H*-quinazolone, qui fond à 208°C (dans un mélange 1:1 d'éthylester de l'acide acétique et d'éthanol) ; rendement : 61 % de la théorie ; (b)  
30 la 2-*β*-(1-*β*-éthoxy-phényle-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6,7-diméthoxy-4*H*-quinazolone, qui fond à 195-196°C (dans de l'éthylester de l'acide acétique) ; rendement : 76 % de la théorie ; (c)  
la 2-*β*-(1-*β*-éthoxy-phényle-pipérazinyl-4)-propylamino-7-7-méthyl-4*H*-quinazolone, point de fusion du monohydrate : 175°C (dans 35 de l'éthanol) ; rendement : 30 % de la théorie ; (d)  
la 2-*β*-(1-*β*-éthoxy-phényle-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6,7-diéthoxy-4*H*-quinazolone, qui fond à 183°C (dans l'éthylester de l'acide acétique) ; rendement : 64 % de la théorie ; (e)  
la 2-*β*-(1-*β*-méthoxy-phényle-pipérazinyl-4)-propylamino-7-6-40 méthoxy-7-butyloxy-4*H*-quinazolone, qui fond à 151°C (dans

l'éthylester de l'acide acétique) ; rendement : 69% de la théorie ; (f)

la 2- $\beta$ -(1- $\beta$ -méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino-7-chloro-4- $\beta$ H-quinolozone, qui fond à 211-212°C (dans de l'éthanol) ; rendement : 86,6 % de la théorie ; (g)

la 2- $\beta$ -(1- $\beta$ -méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-méthylènedioxy-4- $\beta$ H-quinazolone, qui fond à 247,5°C (dans un mélange 5:1 d'éthanol et de chloroforme) ; rendement : 69,2 % de la théorie ; (h)

10 la 2- $\beta$ -(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino-6,7-diméthoxy-4- $\beta$ H-quinazolone, (i) qui fond à 239°C (dans un mélange 1:1 d'éthylester de l'acide acétique et d'éthanol) ; rendement : 52 % de la théorie ;

la 2- $\beta$ -(1- $\beta$ -méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7-diméthyl-4- $\beta$ H-quinazolone, qui fond à 187°C (dans un mélange 1:1 d'éthylester de l'acide acétique et d'acétonitrile) ; rendement : 36 % de la théorie ; (j)

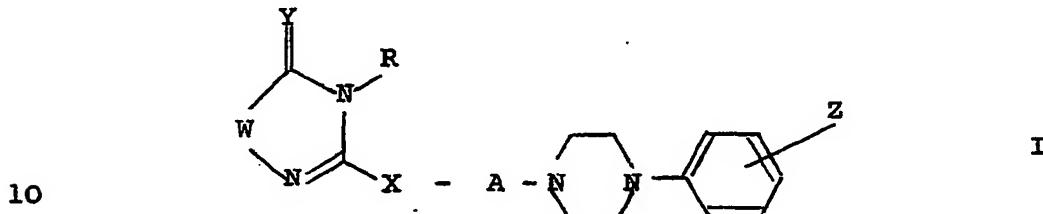
la 2- $\beta$ -(1- $\beta$ -méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino-6-chloro-4- $\beta$ H-quinazolone, qui fond à 217°C (dans un mélange 1:1 d'éthylester de l'acide acétique et d'acétonitrile) ; rendement : 92 % de la théorie ; (k)

la 2- $\beta$ -(1- $\beta$ -méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino-6-bromo-7-méthyl-4- $\beta$ H-quinazolone (l), qui fond à 225°C dans un mélange 6:4 d'acétonitrile et de méthanol) ; rendement : 87 % de la théorie ;

25 la 2- $\beta$ -(1-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino-6,7,8-triméthoxy-4- $\beta$ H-quinazolone, qui fond à 193°C (dans un mélange 1:2 d'acétonitrile et de méthanol) ; rendement : 80 % de la théorie (m) ;

REVENDICATIONS

1/ Dérivés de la pyrimidone-(4) substitués par une base, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I ci-après, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec 5 des acides minéraux ou organiques :



R représente un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcényle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, un reste phényle ou un groupement phénylalcoyle dans lequel le reste alcoyle peut être à chaîne droite ou ramifiée et comporter de 1 à 6 atomes de carbone,

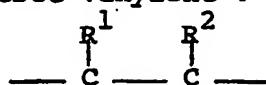
15 A représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée comportant de 1 à 6 atomes de carbone,

20 X représente un groupement  $-N(R^4)$  dans lequel  $R^4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée comportant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un atome de soufre,

25 Y représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, dans la mesure où Y est atome d'oxygène lorsque X est un atome de soufre,

30 Z représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs groupements alcoyle, alcoxy- ou alcoylmercaptopo- à chaîne droite ou ramifiée, dont chacun contient de 1 à 4 atomes de carbone, des groupements trifluorométhyle ou des atomes de fluor, de chlore ou de brome,

35 W représente un reste vinylène :



ou un groupement 1,2-phénylène ou 1,2-naphtylène ou 2,3-naphtylène, éventuellement substitué par un ou par plusieurs restes  $R^1$  identiques ou différents, ou par un groupement

5 alcoylénedioxy- comportant de 1 à 2 atomes de carbone, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> étant identiques ou différents et représentant un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, alcényle, alcoxy- ou alcoylmercpto- à chaîne droite ou ramifiée, dont chacun comporte de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comprenant de 5 à 6 atomes de carbone, un groupement phénylalcoyle dans lequel le reste alcoyle à chaîne droite ou ramifiée peut comporter de 1 à 6 atomes de carbone, un reste aryle, un groupement carboxy- ou un groupement carboxyalcoyle, comportant jusqu'à 7 atomes de carbone, ou bien un dérivé fonctionnel de ces groupements, un groupement hydroxy- ou un groupement mercapto-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le reste alcoyle peut contenir jusqu'à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène tel qu'un atome de fluor ou d'iode, et plus particulièrement un atome de chlore ou de brome, un groupement nitro- ou nitroso-, un groupement alcanoyle comportant de 2 à 7 atomes de carbone, un groupement aroyle ou aralcanoyle dans lequel le reste alcanoyle peut contenir de 2 à 7 atomes de carbone.

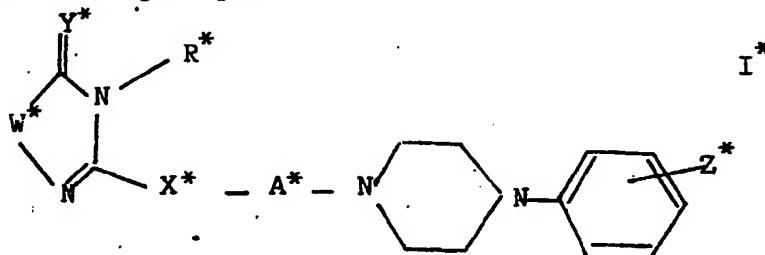
10

15

20

2/ Dérivés de la pyrimidone-(4) substitués par une base, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I\* ci-après, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques :

25



30

dans laquelle :

35

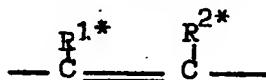
R\* représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant jusqu'à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle contenant de 5 à 6 atomes de carbone ou un atome d'hydrogène,

A\* représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée comportant de 2 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement éthylène ou triméthylène,

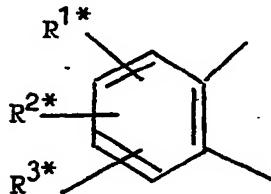
40

X\* représente le groupement -N(R<sup>4\*</sup>)- dans lequel R<sup>4\*</sup> est

un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 4 atomes de carbone, et de préférence un atome d'hydrogène, ou bien  $X^*$  représente un atome de soufre,  
5  $Y^*$  représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, dans la mesure où  $Y^*$  est un atome d'oxygène lorsque  $X^*$  est un atome de soufre,  
10  $Z^*$  représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore, un groupement alcoyle, de préférence méthyle, ou un groupement alcoxy-, comportant de 1 à 4 atomes de carbone,  
15  $W^*$  représente un reste vinylène :

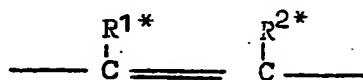


ou un reste o-phénylène :



20 dans lesquels :  $R^{1*}$ ,  $R^{2*}$  et  $R^{3*}$  sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- comportant de 1 à 6, et de préférence de 1 à 4, atomes de carbone, un groupement phényle, un groupement carboxy-, carboxyméthyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou méthoxycarbonylméthyle, un groupement carbamoyle de préférence non substitué, un groupement ciano-, un groupement hydroxy-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le groupement alcoyle peut comporter de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupement alcancyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, le groupement benzoyle ou le groupement benzyle.

25 3/ Dérivés de la pyrimidone- 4) substitués par une base, de formule générale  $I^*$  selon la revendication 2, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, dans lesquels  $R^*$ ,  $A^*$ ,  $X^*$ ,  $Y^*$  et  $Z^*$  ont la signification indiquée à la revendication 2, tandis que  $W^*$  représente un reste vinylène :

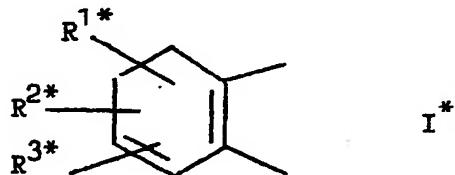


dans lequel R<sup>1\*</sup> et R<sup>2\*</sup> représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupement phényle, un groupement carboxy-, carboxyméthyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou méthoxycarbonylméthyle, un groupement amino-,

5 alcoylamino- ou dialcoylamino-, dans lesquels le groupement alcoyle peut comporter de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupement alcanoyle contenant de 2 à 4 atomes de carbone, le groupement benzoyle ou le groupement benzyle.

4/ Dérivés de la pyrimidone-(4) substitués par une base, de formule 10 le générale I\* selon la revendication 2, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, dans lesquels R\*, A\*, X\*, Y\* et Z\* ont la signification indiquée à la revendication 2, tandis que W\* représente un reste o-phénylène :

15



20

dans lequel R<sup>1\*</sup>, R<sup>2\*</sup> et R<sup>3\*</sup> représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, ou deux de ces substituants conjointement, un groupement alcoylènedioxy- comportant de 1 à 2

25 atomes de carbone, et le reste o-phénylène est substitué en particulier par un ou deux groupements méthyle, éthyle, méthoxy- ou éthoxy-, principalement en position 6- et/ou 7-, ou par trois groupements méthoxy-, principalement en positions 6-, 7- et 8-.

5/ La 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-30 méthyl-5-butyl-4/3H/-pyrimidone.

6/ La 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-méthyl-4/3H/-pyrimidone.

7/ la 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-amino-4/3H/-pyrimidone.

35 8/ La 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylamino/-6-propyl-4/3H/-pyrimidone.

9/ La 2-/3-(1-/2-méthoxy-phényl/-pipérazinyl-4)-propylmercaptop/-3-cyclohexyl-5-acétyl-4/3H/-pyrimidone.

10/ La 2-/3-(1-/3-méthyl-phényl/-pipérazinyl-4)-propylmercaptop/-3-40 benzyl-5-éthoxycarbonyl-4/3H/-pyrimidone.

11/ La 2-2-(1-2-éthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-éthylmercapto7-  
6,7-diméthoxy-43H7-quinazolone.

12/ La 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylmercapto7-  
6,7-diméthoxy-43H7-quinazolone.

5 13 / La 2-3-(1-2-éthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-  
méthyl-43H7-quinazolinethione.

14/ La 2-2-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-éthylmercapto7-  
6,7-diméthoxy-43H7-quinazolone.

15/ La 2-4-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-butylamino7-6,7-  
10 diméthoxy-43H7-quinazolone.

16/ La 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-  
6,7-méthylénedioxy-43H7-quinazolinethione.

17/ La 2-2-(1-2-éthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino7-6,7-  
diméthoxy-43H7-quinazolinethione.

15 18/ La 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-  
6,7-diméthyl-43H7-quinazolinethione.

19/ La 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-  
6,7-diméthoxy-43H7-quinazolinethione.

20/ La 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-6-  
20 bromo-7-méthyl-43H7-quinazolinethione.

21/ La 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylmercapto7-5-  
butyl-6-méthyl-43H7-pyrimidone.

22/ La 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylmercapto7-  
3-éthyl-6-méthoxycarbonylméthyl-43H7-pyrimidone.

25 23/ La 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-5-  
chloro-6-méthyl-43H7-pyrimidone.

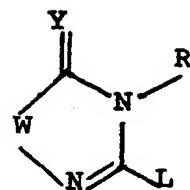
24/ La 2-2-(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino7-6,7-diméthoxy-  
43H7-quinazolinethione.

25/ La 2-2-(1-4-fluoro-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino7-  
30 6,7-diméthoxy-43H7-quinazolinethione.

26/ Les dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base, dé-  
crits dans les exemples 1 à 8.

27/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substi-  
tués par une base, et de leurs formes tautomères possibles, ainsi  
35 que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques lesquels  
dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication  
1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un  
composé qui répond à la formule générale II ci-après :

5

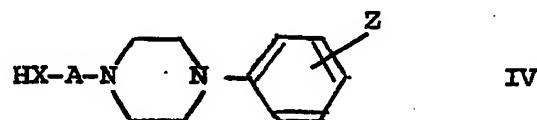


II

dans laquelle :

W, Y et R ont les mêmes significations que ci-dessus et  
L représente un atome d'halogène, de préférence un atome de  
chlore ou de brome, ou bien un groupement sulfone,

10 avec un composé qui répond à la formule générale IV ci-après :

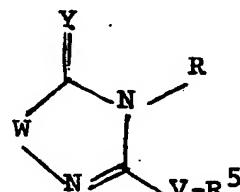


15 dans laquelle :

A, X et Z ont la même signification que ci-dessus,  
en utilisant les composés de formule IV de préférence sous la  
forme de leurs sels alcalins ou alcalino-terreux, lorsque X  
représente un atome de soufre.

20 28/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués  
par une base, et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que  
de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels  
dérivés répondent à la formule générale I selon la Revendication  
1, ledit procédé étant caractérisé en ce que, dans le cas de la  
25 préparation de composés de formule générale I dans lesquels X est  
un groupement  $-N(R^4)-$  et W, R, A, Z, Y et  $R^4$  ont les significations  
susmentionnées, l'on fait réagir un composé qui répond à la for-  
mule générale III ci-après :

30



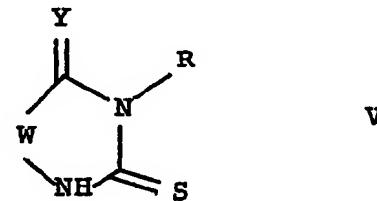
III

dans laquelle :

35 W, Y et R ont les mêmes significations que ci-dessus,  
V représente le groupement  $-S-$ ,  $-SO-$  ou  $-SO_2-$ , et  
 $R^5$  représente un reste alcoyle comportant de 1 à 4 atomes  
de carbone, de préférence un groupement méthyle ou éthyle,  
ou un groupement carboxyméthylène,

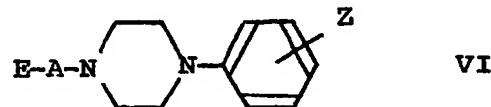
avec un composé de formule générale IV dans lequel X représente le groupement  $-N(R^4)-$  et A,  $R^4$  et Z ont les mêmes significations que ci-dessus.

29/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que, dans le cas où l'on désire préparer des composés de formule générale I dans lesquels X représente un atome de soufre et W, Y, R, A et Z ont les significations susmentionnées, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale V ci-après :



dans laquelle :

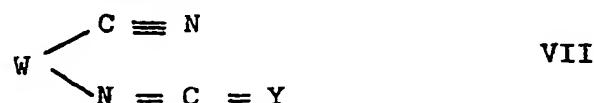
20 W, Y et R ont les significations précitées,  
avec un composé qui répond à la formule générale VI ci-après :



dans laquelle :

A et Z ont les significations susdites, et  
E représente un groupement hydroxyle estérifié réactif.

30 30/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que, dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels Y représente un atome de soufre et X représente un groupement  $-N(R^4)-$ , et W, R, A, Z et  $R^4$  ont les significations susmentionnées, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale VII ci-après :



dans laquelle :

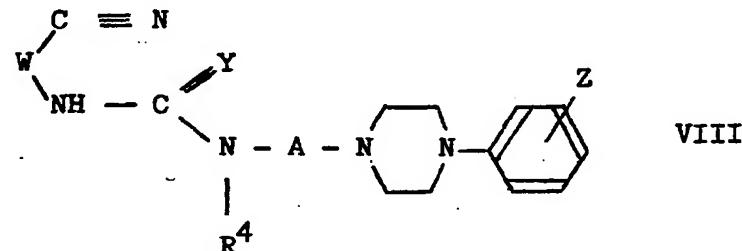
W a la même signification que ci-dessus, et

Y représente un atome de soufre,

avec un composé de formule IV dans lequel X représente un groupement  $-N(R^4)-$ , tandis que  $R^4$ , A et Z ont les significations précitées.

31/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, les-  
10 quels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X représente un groupement  $-N(R^4)-$  et W, Y, R, A, Z et  $R^4$  ont les significations susmentionnées, l'on traite un composé qui  
15 répond à la formule générale VIII ci-après :

20



dans laquelle :

W, A,  $R^4$  et Z ont les significations susdites, et

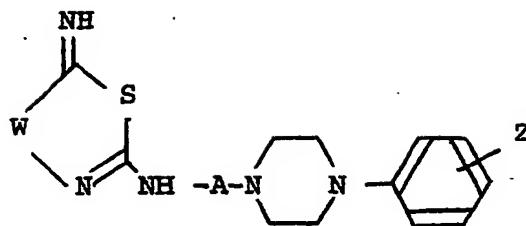
Y représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,

25  $R^4$  étant différent d'un atome d'hydrogène lorsque Y est un atome de soufre,

par des hydroxydes alcalins.

32/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, les-  
30 quels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X représente un groupement  $-NH-$  et Y représente un atome de soufre, tandis que W, R, A et Z ont les significations susmentionnées, l'on transpose un composé qui répond à la formule générale IX ci-après :

5



IX

dans laquelle :

10 W, A et Z ont les significations précitées,  
en un composé de formule générale I.

33/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidine-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels 15 dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que dans le cas de la préparation de composés de formule générale I dans lesquels X représente un groupement  $-NH-$  et Y représente un atome de soufre, tandis que W, R, A et Z ont les significations susmentionnées, l'on 20 fait réagir un composé qui répond à la formule générale X ci-après :



25 dans laquelle :

W a la même signification que ci-dessus,  
avec un composé qui répond à la formule générale XI ci-après :

30



dans laquelle :

Y représente un atome de soufre, et

A et Z ont les mêmes significations que ci-dessus.

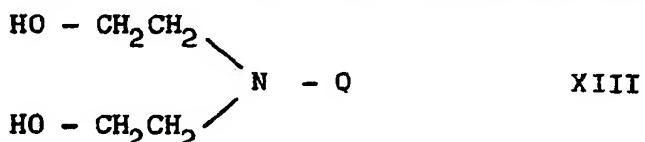
35 34/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidine-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un

composé qui répond à la formule générale XII ci-après :



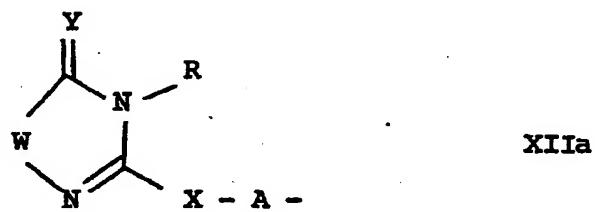
avec un composé qui répond à la formule générale XIII ci-après :

5



de préférence sous la forme de l'un de ses esters réactifs, l'un des symboles P ou Q représentant, dans ces formules, le groupe-  
10 ment XIIa ci-après :

15



tandis que l'autre symbole représente la formule :

20

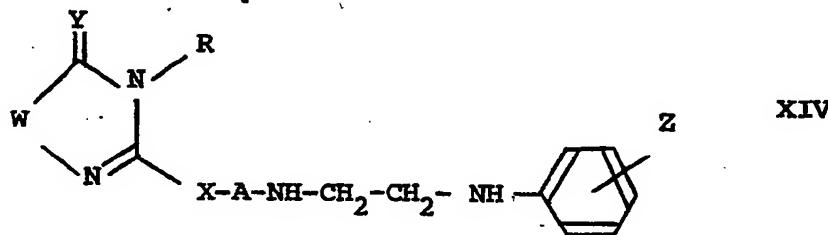


W, R, A, X et Z possèdent, dans ces formules, les significations mentionnées plus haut.

35/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués  
25 par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale XIV ci-après :

30

35



dans laquelle :

W, R, A, X, Y et Z ont les mêmes significations que ci-dessus,

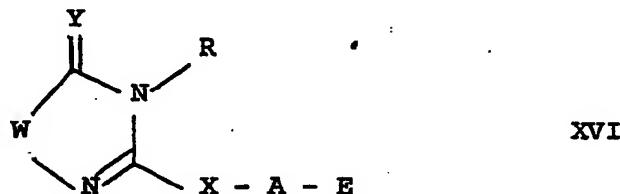
40 avec du 1,2-dihydroxyoxéthane de formule XV ci-après :



de préférence sous la forme de l'un de ses esters réactifs.

36/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale XVI ci-après :

10



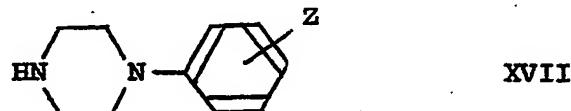
15

dans laquelle :

E représente un groupement hydroxyle estérifié réactif, de préférence un atome de chlore ou de brome, et

20 W, Y, R, X et A ont les mêmes significations que ci-dessus, avec un composé qui répond à la formule générale XVII ci-après :

25

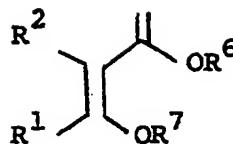


dans laquelle :

Z a la même signification que ci-dessus.

30 37/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que dans le cas de la 35 préparation de composés de formule générale I dans lesquels W représente le reste vinylène  $-\text{C}(\text{R}^1)=\text{C}(\text{R}^2)-$  et les restes X, Y, Z, A, R, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ont les mêmes significations que ci-dessus, l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale XVIII ci-après :

5



XVIII

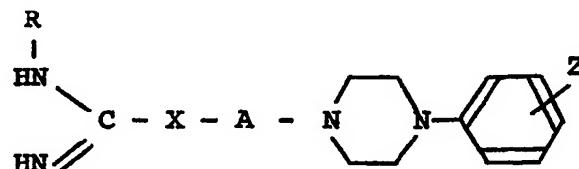
dans laquelle :

10

$R^6$  et  $R^7$  représentent un groupement alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement méthyle ou éthyle, et  $R^7$  peut également représenter un atome d'hydrogène, et

$Y$ ,  $R^1$  et  $R^2$  ont les significations mentionnées plus haut, avec un composé qui répond à la formule générale XIX ci-après :

15



XIX

dans laquelle :

$R$ ,  $A$ ,  $X$  et  $Z$  ont les mêmes significations que ci-dessus.

20 38/ Procédé de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base et de leurs formes tautomères possibles, ainsi que de leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, lesquels dérivés répondent à la formule générale I selon la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on transforme, si on le désire, dans un composé obtenu selon l'une quelconque des revendications 27 à 37, un groupement thioxo- en un groupement oxo-, ou un groupement oxo- en un groupement thioxo-, et/ou dans un composé obtenu qui comporte un groupement carboxy-, cyano-, alcoxycarbonyle ou carbamoyle, l'on transforme, si on le désire, ces groupements les uns dans les autres, dans les limites de la définition qui leur a été assignée, par estérification, transestérification, hydrolyse, alcoolysé, aminolysé ou déshydration, et/ou l'on transforme un groupement alcényle ou cycloalcényle présent en tant que substituant  $R$ ,  $R^1$  ou  $R^2$  dans un composé obtenu, en un groupement alcoyle ou cycloalcoyle, d'une manière connue en elle-même par hydrogénéation sélective, de préférence catalytique, si on le désire, et/ou, si on le désire, l'on transforme un composé libre obtenu en ses sels, ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre sel, en particulier en un sel pharmacologiquement compatible.

39/ Procédé selon l'une des revendications 29, 34, 35 et 36, caractérisé en ce qu'un groupement hydroxy- estérifié réactif est un atome d'halogène, en particulier un atome de chlore ou de brome.

40/ Procédé selon la revendication 30 caractérisé en ce que l'on réalise la réaction dans un solvant organique polaire tel qu'une cétone ou un amide d'acide gras fortement polaire.

41/ Procédé selon la revendication 31, caractérisé en ce que l'on réalise la réaction avec un hydroxyde alcalin, en présence d'eau oxygénée.

10 42/ Procédé selon la revendication 32, caractérisé en ce que l'on réalise la transposition en présence de réactifs à action basique.

43/ Procédé selon la revendication 42, caractérisé en ce que l'on utilise comme réactif à action basique, l'hydroxyde de potassium ou l'hydroxyde de benzyltriméthylammonium.

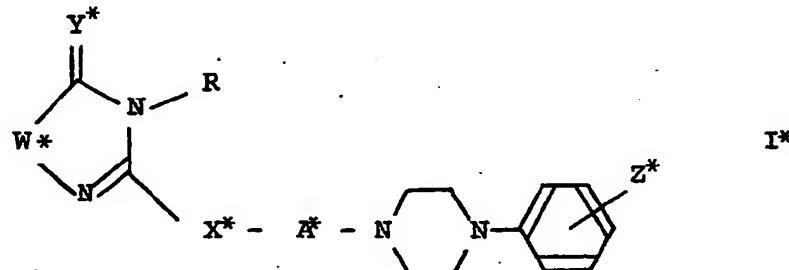
15 44/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 38, caractérisé en ce que l'on transforme un composé libre obtenu ou un sel obtenu en un sel pharmacologiquement compatible.

45/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 44, caractérisé en ce que l'on part d'un composé que l'on peut obtenir 20 en tant que produit intermédiaire au cours de l'un quelconque des stades du procédé, et l'on réalise les stades complémentaires du procédé, ou bien l'on interrompt le procédé à l'un quelconque de ses stades.

46/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 45, 25 caractérisé en ce que l'on utilise un composé utilisé comme substance de départ dans les conditions de la réaction ou on l'utilise sous une forme tautomère et/ou sous la forme d'un dérivé réactif ou d'un sel.

47/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 46, 30 caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base, qui répondent à la formule générale I\* ci-après, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques :

35



40

dans laquelle :

R\* représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée contenant jusqu'à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle contenant de 5 à 6 atomes de carbone, ou un atome d'hydrogène,

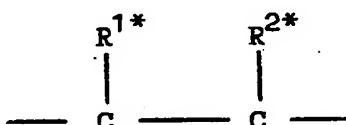
5 A\* représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée comportant de 2 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupement éthylène ou triméthylène,

10 X\* représente le groupement  $-N(R^4)^*$  dans lequel R<sup>4\*</sup> représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 4 atomes de carbone, et de préférence un atome d'hydrogène, ou bien X\* représente un atome de soufre,

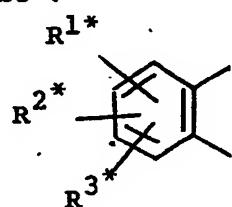
15 Y\* représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, dans la mesure où Y\* représente un atome d'oxygène lorsque X\* représente un atome de soufre,

20 Z\* représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore, un groupement alcoyle, de préférence méthyle, ou un groupement alcoxy- comportant de 1 à 4 atomes de carbone,

25 W\* représente un reste vinylène :



ou un reste o-phénylène :

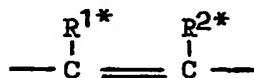


35 dans lesquels R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- comportant de 1 à 6, et de préférence de 1 à 4, atomes de carbone,

40 un groupement phényle, un groupement carboxy-, un groupement carboxyméthyle, un groupement méthoxycarbonyle, un groupement éthoxy-carbonyle ou un groupement méthoxycarbonylméthyle, un groupement carbamoyle de préférence non substitué, un groupement cyano-, un groupement hydroxy-, un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino-, dans lesquels le groupement alcoyle peut comporter

de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupement alcanoyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, le groupement benzoyle ou le groupement benzyle.

48/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés de pyrimidone-(4) de formule générale I\* selon la revendication 47, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, dans lesquels R\*, A\*, X\*, Y\* et Z\* ont la signification indiquée à la revendication 47 et 10 W\* représente un reste vinylène :

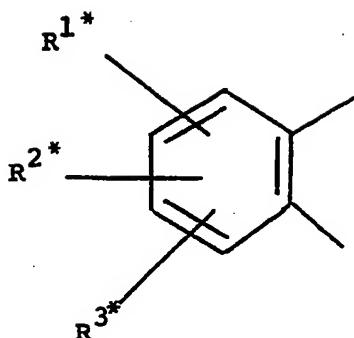


15 dans lequel :

R<sup>1</sup>\* et R<sup>2</sup>\* représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupement phényle, un groupement carboxy-, carboxyméthyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou méthoxycarbonylméthyle, 20 un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino-, dans lesquels le groupement alcoyle peut comporter de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome, un groupement alcanoyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, le groupement benzoyle ou le groupement benzyle.

25 49/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés de pyrimidine-(4) substitués par une base, de formule générale I\* selon la revendication 47, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, dans lesquels R\*, A\*, X\*, Y\* et Z\* ont la signification mentionnée à la revendication 47, et W\* représente un reste 35 o-phénylène :

5



10

dans lequel :

15

$R^{1*}$ ,  $R^{2*}$  et  $R^{3*}$  représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle ou alcoxy- comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome de chlore ou de brome ou deux de ces substituants conjointement, un groupement alcoylèneedioxy- comportant de 1 à 2 atomes de carbone, et le reste  $\alpha$ -phénylène est substitué en particulier par un ou deux groupements méthyle, éthyle, méthoxy- ou éthoxy-, principalement en position 6- et/ou 7-, ou par trois groupements méthoxy-, principalement en positions 6-, 7- et 8-.

20

25 50/ Procédé selon l'une des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare :

la 2- $\text{--}^3\text{-(1-}^2\text{-méthoxy-phényl)}^7\text{-pipérazinyl-4)-propylamino}^7\text{-6-}$   
méthyl-5-butyl-4/ $3\text{H}^7$ -pyrimidone,

30

la 2- $\text{--}^3\text{-(1-}^2\text{-méthoxy-phényl)}^7\text{-pipérazinyl-4)-propylamino}^7\text{-6-}$   
méthyl-4/ $3\text{H}^7$ -pyrimidone,

la 2- $\text{--}^3\text{-(1-}^2\text{-méthoxy-phényl)}^7\text{-pipérazinyl-4)-propylamino}^7\text{-6-}$   
amino-4/ $3\text{H}^7$ -pyrimidone,

la 2- $\text{--}^3\text{-(1-}^2\text{-méthoxy-phényl)}^7\text{-pipérazinyl-4)-propylamino}^7\text{-6-}$   
propyl-4/ $3\text{H}^7$ -pyrimidone,

35

la 2- $\text{--}^3\text{-(1-}^2\text{-méthoxy-phényl)}^7\text{-pipérazinyl-4-propylmercapto}^7\text{-3-}$   
cyclohexyl-5-acétyl-4/ $3\text{H}^7$ -pyrimidone,

la 2- $\text{--}^3\text{-(1-}^3\text{-méthyl-phényl)}^7\text{-pipérazinyl-4)-propylmercapto}^7\text{-3-}$   
benzyl-5-éthoxycarbonyl-4/ $3\text{H}^7$ -pyrimidone,

40

la 2- $\text{--}^3\text{-(1-}^2\text{-éthoxy-phényl)}^7\text{-pipérazinyl-4)-éthylmercapto}^7\text{-6,7-}$   
diméthoxy-4/ $3\text{H}^7$ -quinazolone,

1a 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylmercaptop7-6,7-diméthoxy-4/3H7-quinazolone,

1a 2-3-(1-2-éthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-7-méthyl-4/3H7-quinazolinethione,

5 1a 2-2-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-éthylmercaptop7-6,7-diméthoxy-4/3H7-quinazolone,

1a 2-4-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-butylamino7-6,7-diméthoxy-4/3H7-quinazolone,

1a 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-6,7-méthylènedioxy-4/3H7-quinazolinethione,

1a 2-2-(1-2-éthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino7-6,7-diméthoxy-4/3H7-quinazolinethione,

1a 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-6,7-diméthyl-4/3H7-quinazolinethione,

15 1a 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-6,7-diméthoxy-4/3H7-quinazolinethione,

1a 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-6-bromo-7-méthyl-4/3H7-quinazolinethione et la 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylmercaptop7-5-butyl-6-méthyl-4/3H7-pyrimidone.

20 51/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare la 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylmercaptop7-3-éthyl-6-méthoxy-carbonylméthyl-4/3H7-pyrimidone.

52/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 46,

25 caractérisé en ce que l'on prépare la 2-3-(1-2-méthoxy-phényl-pipérazinyl-4)-propylamino7-5-chloro-6-méthyl-4/3H7-pyrimidone.

53/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare la 2-2-(1-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino7-6,7-diméthoxy-4/3H7-quinazolinethione.

30 54/ Procédé selon l'une des revendications 27 à 46, caractérisé en ce que l'on prépare la 2-2-(1-4-fluoro-phényl-pipérazinyl-4)-éthylamino7-6,7-diméthoxy-4/3H7-quinazolinethione.

55/ Les procédés de préparation de dérivés de pyrimidone-(4) substitués par une base, décrits dans les Exemples 1 à 8.

35 56/ Médicament caractérisé par sa teneur en un ou en plusieurs des dérivés de pyrimidone-(4) mentionnés à la revendication 1 ou en les sels pharmacologiquement compatibles de ces dérivés.

57/ Médicament caractérisé par sa teneur en un ou en plusieurs des dérivés de pyrimidone-(4) mentionnés à la revendication 2, ou en

40 les sels pharmacologiquement compatibles de ces dérivés.

58/ Médicament caractérisé par sa teneur en un ou en plusieurs des dérivés de pyrimidone-(4) mentionnés aux revendications 3 et 4, ou en les sels pharmacologiquement compatibles de ces dérivés.

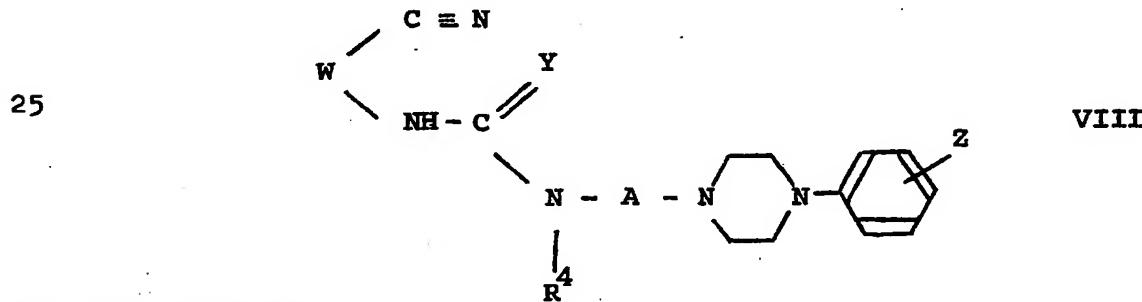
59/ Médicament caractérisé par sa teneur en un ou en plusieurs des dérivés de pyrimidone-(4) mentionnés aux revendications 5 à 25, ou en les sels pharmacologiquement compatibles de ces dérivés.

60/ Médicaments selon l'une des revendications 56 à 59, caractérisés en ce qu'ils contiennent de 0,1% à 75% environ, et en particulier de 1% à 50% environ, d'un ou de plusieurs des composés mentionnés.

61/ Procédé de préparation de médicaments, caractérisé en ce que l'on utilise un ou plusieurs des dérivés de pyrimidone-(4) mentionnés à la revendication 1, ou leurs sels pharmacologiquement compatibles, en tant que constituants actifs.

62/ Procédé selon la revendication 61, caractérisé en ce que l'on prépare des médicaments qui contiennent de 0,1% à 75% environ, et en particulier de 1% à 50% environ, d'un ou de plusieurs des constituants actifs utilisés.

63/ Dérivés d'arylpipérazinylalcoylurée, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale VIII ci-après, et leurs formes tautomères possibles, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques :



30 dans laquelle :

W représente un groupement 1,2-phénylène ou 1,2-naphtylène ou bien 2,3-naphtylène, éventuellement substitué par un ou par plusieurs restes R<sup>1</sup> identiques ou différents, ou par un groupement alcoylénedioxy- comportant de 1 à 2 atomes de carbone,

35 R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, alcényle, alcoxy-, ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, dont chacun comporte de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 40 5 à 6 atomes de carbone, un groupement phénylalcoyle dans

lequel le reste alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, peut contenir de 1 à 6 atomes de carbone,  
un reste aryle,  
un groupement carboxy- ou un groupement carboxyalcoyle comportant jusqu'à 7 atomes de carbone ou un dérivé fonctionnel de ces groupements,  
un groupement hydroxy- ou mercapto-,  
un groupement amino-, alcoylamino- ou dialcoylamino- dans lesquels le reste alcoyle peut contenir jusqu'à 4 atomes de carbone,  
10 un atome d'halogène tel qu'un atome de fluor ou d'iode, en particulier un atome de chlore ou de brome,  
un groupement nitro- ou nitroso-,  
un groupement alcanoyle comportant de 1 à 7 atomes de carbone,  
15 un groupement aroyle ou aralcanoyle dans lequel le reste alcanoyle peut contenir de 1 à 7 atomes de carbone,  
A représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée comportant de 1 à 6 atomes de carbone,  
20 Y représente un atome d'oxygène ou de soufre,  
R<sup>4</sup> représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée comportant de 1 à 6 atomes de carbone, ou il peut également être un atome d'hydrogène lorsque Y est un atome d'oxygène, et  
25 Z représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs groupements alcoyle, alcoxy- ou alcoylmercapto-, à chaîne droite ou ramifiée dont chacun comporte de 1 à 4 atomes de carbone, des groupements trifluorométhyle ou des atomes de fluor, de chlore ou de brome.  
30 64/ Procédé pour la préparation de dérivés d'arylpirérazinylalcoylurée qui répondent à la formule générale VIII selon la revendication 63, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale VII ci-après :

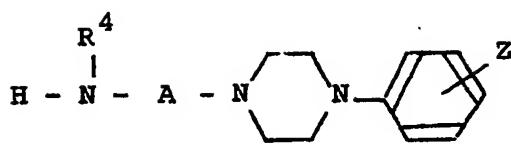


dans laquelle :

Y et W ont les significations mentionnées en liaison avec la formule VIII,

40 avec un composé qui répond à la formule IV' ci-après :

5



dans laquelle :

10 A et Z ont les significations mentionnées en liaison avec la formule VIII, et

15  $\text{R}^4$  représente un groupement alcoyle à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, ou bien aussi un atome d'hydrogène lorsque Y qui est présent dans la formule VII est un atome d'oxygène.

65/ Procédé pour la préparation de dérivés d'arylpirazinylalcoylurée qui répondent à la formule générale VIII selon la revendication 63, caractérisé en ce que dans le cas de la préparation de composés de formule générale VIII dans lesquels  $\text{R}^4$  est un atome d'hydrogène et les autres restes ont les significations précitées, on fait réagir un composé qui répond à la formule générale X ci-après :

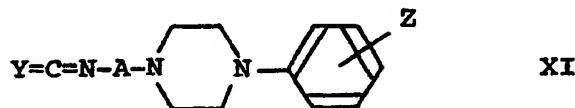
25



dans laquelle :

20 W a les mêmes significations que celles mentionnées en liaison avec la formule VIII, avec un composé qui répond à la formule XI ci-après :

30



35 dans laquelle :

Y représente un atome d'oxygène et

A et Z ont les significations mentionnées en liaison avec la formule VIII,

et l'on transforme, si on le désire, un composé libre obtenu en 40 ses sels, ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre

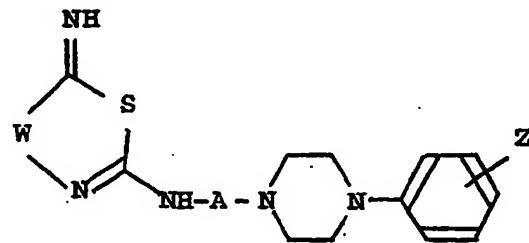
sel, en particulier en un sel pharmacologiquement compatible.

66/ Médicaments caractérisés par leur teneur en un ou en plusieurs des dérivés d'arylpipérazinylalcoylurée mentionnés à la revendication 63, ou en leurs sels pharmacologiquement compatibles.

5 67/ Procédé pour la préparation de médicaments, caractérisé en ce que l'on utilise un ou plusieurs des dérivés d'arylpipérazinylalcoylurée mentionnés à la revendication 63, ou les sels pharmacologiquement compatibles de ces dérivés.

68/ 1,3-thiazines substituées par une base, caractérisées en ce 10 qu'elles répondent à la formule générale IX ci-après, et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques :

15



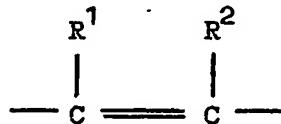
IX

dans laquelle :

20 A représente un groupement alcoylène à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone,

25 Z représente un atome d'hydrogène, un ou plusieurs groupements alcoyle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, dont chacun comporte de 1 à 4 atomes de carbone, des groupements trifluorométhyle ou des atomes de fluor, de chlore ou de brome,

30 W est un reste vinylène :



30

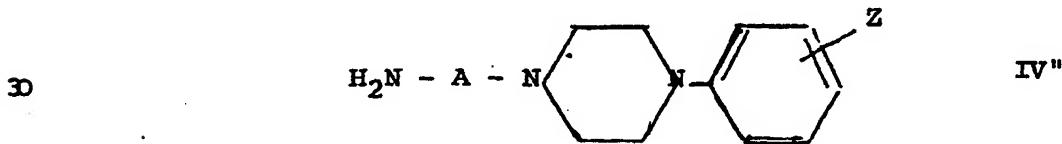
ou un groupement 1,2-phénylène ou 1,2-naphtylène ou encore 2,3-naphtylène, éventuellement substitué par un ou par plusieurs restes R<sup>1</sup> identiques ou différents, ou par un groupement alcoylènedioxo- comportant de 1 à 2 atomes de carbone, dans lesquels R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle, alcényle, alcoxy- ou alcoylmercapto- à chaîne droite ou ramifiée, comportant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement cycloalcoyle ou cycloalcényle comportant de 5 à 6 atomes de carbone, un groupement phénylalcoyle dans

lequel le reste alcoyle à chaîne droite ou ramifiée peut comporter de 1 à 6 atomes de carbone,  
un reste aryle, un groupement carboxy- ou un groupement carboxyalcoyle comportant jusqu'à 7 atomes de carbone,  
ou un dérivé fonctionnel de ces groupements,  
un groupement hydroxy- ou mercapto-, un groupement amino-,  
alcoylamino- ou dialcoylamino-, dans lesquels le reste alcoyle peut comporter jusqu'à 4 atomes de carbone,  
un atome d'halogène, tel qu'un atome de fluor ou d'iode,  
et plus particulièrement un atome de chlore ou de brome,  
un groupement nitro- ou nitroso-,  
un groupement alcanoyle comportant de 1 à 7 atomes de carbone, un groupement aroyle ou aralcanoyle dans lequel le reste alcanoyle peut comporter de 1 à 7 atomes de carbone,  
69/ Procédé de préparation de 1,3-thiazines substituées par une base qui répondent à la formule générale IX selon la Revendication 68, et de leurs sels avec des acides minéraux et organiques, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé qui répond à la formule générale VII ci-après :



**dans laquelle :**

25 Y et W ont les significations mentionnées en liaison avec  
la formule IX,  
avec un composé qui répond à la formule IV" ci-après :



**dans laquelle :**

A et Z ont les significations mentionnées en liaison avec la formule IX,

et l'on transforme, si on le désire, un composé libre obtenu en ses sels, ou un sel obtenu en le composé libre ou en un autre sel, en particulier en un sel pharmacologiquement compatible.

70/ Médicaments caractérisés par leur teneur en une ou en plusieurs des 1,3-thiazines substituées par une base, mentionnées

à la revendication 68, ou en leurs sels pharmacologiquement compatibles.

71/ Procédé de préparation de médicaments, caractérisé en ce que l'on utilise une ou plusieurs des 1,3-thiazines substituées par une base, mentionnées à la revendication 68, ou leurs sels pharmacologiquement compatibles.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)